

ANNEE 1974

THÈSE

No 116

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Alain PUECH

Né le 23 Août 1945 à RODEZ (Aveyron)

Présentée et soutenue publiquement le

APOMORPHINE ET

PSYCHOPHARMACOLOGIE EXPERIMENTALE

Président : Monsieur J.R. BOISSIER, Professeur

ANNEE 1974

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Alain PUECH

Né le 23 Août 1945 à RODEZ (Aveyron)

Présentée et soutenue publiquement le

APOMORPHINE ET

PSYCHOPHARMACOLOGIE EXPERIMENTALE



Président : Monsieur J.R. BOISSIER, Professeur

THÈSE

ANNÉE 1934

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme à titre)

LIBRE

Alain PUECH

Né le 13 Août 1905 à ROLEX (Aveyron)

Présentée et soutenue publiquement le

APOMORPHINE ET

PSYCHOPHARMACOLOGIE EXPERIMENTALE



Président : Monsieur J. R. BOSSIE, Professeur

A Monsieur le Professeur J. R. BOISSIER

qui par la qualité de son enseignement nous a donné le goût de la pharmacologie, et qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre sincère gratitude et l'assurance de notre dévouement respectueux.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. SIMON

Qui après nous avoir accueilli dans son Laboratoire du département de pharmacologie du C. H. U. Pitié-Salpêtrière, a su nous donner le goût de la recherche. Il nous a inspiré le sujet de ce travail et nous a constamment guidé dans sa réalisation. Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre attachement, ainsi que l'expression de notre amitié.

Ce travail a été réalisé

- Dans le Laboratoire du Pr. Ag. P. SIMON

Département de pharmacologie

Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière

91, Bd de l'Hopital - 75634 Paris Cedex 13

- A l'unité de recherche de neuro-psycho-
pharmacologie de l'INSERM, dirigée par le
Pr. J. R. BOISSIER

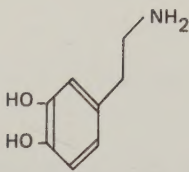
2, rue d'Alésia - 75014 Paris

INTRODUCTION

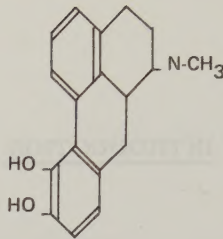
Chaque semaine, de nombreux travaux expérimentaux ou cliniques, concernant les effets centraux de l'apomorphine, sont publiés ; or, cette substance, produite par chauffage de la morphine en milieu acide (déshydratation et réarrangement moléculaire), est connue depuis 1869 (Mathiessen) (124). Son action émétisante est classique et ses effets comportementaux "bizarres" (zwangsnagen, stéréotypies) chez l'Animal ont été décrits par Harnack (93) dès 1874, puis précisés par Amsler en 1923 (1).

Dès la première publication pharmacologique de Courvoisier et de ses collaborateurs (53), consacrée à la chlorpromazine, l'attention fut attirée par l'antagonisme exercé par cette substance vis-à-vis de l'effet émétisant de l'apomorphine chez le Chien. Cette propriété et l'antagonisme vis-à-vis des stéréotypies provoquées par l'apomorphine chez le Rat (Janssen) (99) ont été mis à profit pour le "screening" des neuroleptiques.

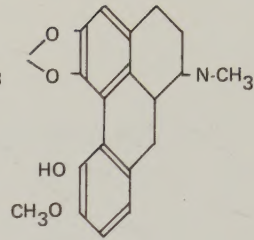
Par la suite, des études pluridisciplinaires, biochimiques, électrophysiologiques et pharmacologiques sur les systèmes dopaminergiques, les neuroleptiques et l'apomorphine, conduisirent certains auteurs à émettre l'hypothèse que l'activité neuroleptique était liée au blocage de récepteurs dopaminergiques et qu'un certain nombre des actions de l'apomorphine résultait d'une stimulation directe de ces récepteurs ; l'apomorphine est d'ailleurs utilisée comme un stimulant type des récepteurs dopaminergiques. Il existe, d'autre part, une parenté chimique entre apomorphine, catécholamines et une substance considérée comme bloqueur dopaminergique, la bulbocapnine.



Dopamine



Apomorphine



Bulbocapnine

En outre, ces données peuvent être rapprochées des faits suivants :

- La voie nigro-striée joue un rôle important dans la physiopathologie des syndromes extrapyramidaux chez l'Homme et ses équivalents chez l'Animal.
- La transmission dans cette voie est au moins en partie dopaminergique.
- La L-DOPA, précurseur de la dopamine, et l'apomorphine, sont des substances actives sur les syndromes parkinsoniens. Ce faisceau d'arguments a conduit de nombreuses équipes à étudier ce système, à chercher des modificateurs dopaminergiques et à les essayer dans le traitement des troubles du système extra-pyramidal.

Au cours de ce travail, nous avons poursuivi, au moyen d'études menées chez l'Animal, trois objectifs :

- 1) Définir le profil neuro psychopharmacologique de l'apomorphine, à l'aide d'une méthodologie classique, et discuter quelle (s) place (s) attribuer à cette substance.
- 2) Déterminer l'influence de divers médicaments ou réactifs pharmacologiques sur les stéréotypies provoquées par l'apomorphine chez le Rat, et discuter la valeur de ce test dans le "screening" pharmacologique des psychotropes.
- 3) Tenter d'intégrer nos résultats dans les connaissances actuelles sur le système dopaminergique et préciser la contribution possible de tests pharmacologiques simples à la compréhension de certains mécanismes d'action.

1 - METHODES ET RESULTATS

1-1 - GENERALITES SUR LES METHODES UTILISEES

1.1.1 - Justification du choix des méthodes

Nous avons utilisé une batterie de tests, habituellement employés en psychopharmacologie, batterie nécessaire et suffisante pour déterminer le profil des psychotropes actuellement connus (20). Il s'agit essentiellement de mesures de paramètres physiologiques simples, de tests de comportement en situation libre et d'études d'interactions avec des réactifs pharmacologiques connus. Dans certains cas nous avons cherché des modifications éventuelles des effets de l'apomorphine par des substances d'action pharmacologique connue.

1.1.2 - Conditions générales d'expérience

Nous avons toujours utilisé du chlorhydrate d'apomorphine. Les doses exprimées en poids de sel, suivent une progression géométrique de raison 2 en montant ou en descendant à partir de 1 mg/kg. Les solutions aqueuses ont toujours été préparées au dernier moment en raison de la possibilité d'altération. La concentration des solutions a été calculée afin de pratiquer toutes les injections sous un volume constant de :

- 0,5 ml par 20 g de poids corporel chez la Souris
- 1 ml par 100 g de poids corporel chez le Rat

Ces volumes étaient réduits de moitié lorsque plusieurs injections rapprochées devaient être pratiquées. La voie d'administration a été intra-veineuse pour l'apomorphine, à chaque fois que le test le permettait, afin d'éviter les variations de résorption. Les animaux témoins ont toujours reçu de l'eau distillée dans les mêmes conditions d'administration que les substances étudiées.

Nous n'avons utilisé que des animaux mâles, exempts d'organismes pathogènes spécifiques (E-O-P-S). Les rats, de souche C.D. Charles River pesaient de 150 à 250 g. Les souris de souche C.D.1 Charles River pesaient de 18 à 22 g.

Les expériences ont été effectuées à une température de $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$, entre 9 h et 17 h. (Aucune modification circadienne importante des effets de l'apomorphine n'a été signalé à notre connaissance). Les expériences n'ont pas été effectuées systématiquement en aveugle. Cette méthode n'a été employée que lorsque une première expérience, sans aveugle, donnait des résultats incertains ; c'est alors cette deuxième expérience effectuée en aveugle que nous avons utilisée.

Quand une analyse statistique a été effectuée, nous avons suivi la méthodologie suivante :

- . Nous avons recherché par le test de Shapiro si la distribution était gaussienne.
- . Si cette distribution était gaussienne, nous avons pratiqué le test F de Snedecor.
- . Si le test de Snedecor n'était pas significatif, nous avons utilisé le test t de Student.

1.1.3. Substances utilisées :

Dénominations communes	Noms de spécialité		Propriété principale
Amantadine (Chlorhydrate)	Mantadix	sol. H ² O	Antiparkisonien
d-Amphétamine		sol. H ² O	Libérateur de catécholamines
Barbital sodique		sol. H ² O	Hypnotique
Caféine		sol. H ² O	Psychostimulant
Chloral (hydrate)		sol. H ² O	Hypnotique
p-Chlorophénylalanine (p.C.P.A.) (méthyl ester HCl)		susp. G.A.	Inhibiteur de la tryptophanne hydroxylase
Clomipramine	Anafranil	sol. H ² O	Antidépresseur
Clonidine	Catapressan	sol. H ² O	Sympathomimétique alpha
Desipramine	Pertofran	sol. H ² O	Antidépresseur imipraminique
Diazepam	Valium	susp. G.A.	Anxiolytique
Diéthylthiobarbamate (D.D.T.C.)		sol. H ² O	Inhibiteur de la dopamine β -hydroxylase
Diphenhydramine	Nautamine	sol. H ² O	Antihistaminique
Esérine (salicylate)		sol. H ² O	Anticholinestérasique
Flurothyl	Indoklon	sol. polyéthylène glycol 400	Convulsivant
Halopéridol	Haldol	sol. H ² O	Neuroleptique
Imipramine (Chlorhydrate)	Tofranil	sol. H ² O	Antidépresseur
Indométacine	Indocid	sol. H ² O	Anti-inflammatoire
Lorazépam		susp. G.A.	Anxiolytique
α - Méthyl dopa	Aldomet	sol. H ² O	Anthypertenseur
α - Méthyl p. tyrosine		susp. G.A.	Inhibiteur de la tyrosine hydroxylase
Méthysergide (bimaléate)	Desernil	susp. G.A.	Antisérotonine (antimigraineux)
Morphine (Chlorhydrate)		sol. H ² O	Analgésique
Nalorphine (Chlorhydrate)		sol. H ² O	Antimorphinique
Nicotine		sol. H ² O	Excito ganglionnaire et ganglioplégique
Oxazépam	Seresta	susp. G.A.	Anxiolytique
Oxotremorine		sol. H ² O	Cholinergique
Papavérine (Chlorhydrate)		sol. H ² O	Spasmolytique
Pargyline		sol. H ² O	I.M.A.O.
Pentobarbital sodique	Nembutal	sol. H ² O	Hypnotique
Phentolamine (Chlorhydrate)	Regitine	sol. H ² O	Adrénolytique alpha
Phénylbutazone	Butazolidine	sol. H ² O	Anti-inflammatoire
Pilocarpine (nitrate)		sol. H ² O	Cholinergique
Piribédile (ET 495)	Trivastal	susp. G.A.	Stimulant dopaminergique
Proadifen (SKF 525 A)		sol. H ² O	Inhibiteur des microsomes hépatiques
Prochlorpérazine (méthane sulfonate)	Tementil	sol. H ² O	Neuroleptique
Propranolol D.L. (Chlorhydrate)	Avlocardyl	sol. H ² O	Adrénolytique beta
Réserpine (solution d'ampoules de :)	Serpasil	sol. H ² O	Inhibiteur du stockage des catécholamines
Sulpiride	Dogmatil	susp. G.A.	Neuroleptique (?)
Théobromine		susp. G.A.	Base xanthique
Théophylline		susp. G.A.	Base xanthique

sol. H²O = soluble dans H²O

susp. G.A. = Suspension dans la gomme arabique.

1-2 - OBSERVATION CLINIQUE DU COMPORTEMENT

1.2.1 - Rat

Pour les doses étudiées (0,06 à 16 mg/kg i.v) les phénomènes observés peuvent être ainsi schématisés :

- Mouvements stéréotypés, à type de lèchements et de mâchonnements. Ils sont très intenses, apparaissant rapidement (deux à trois minutes), même pour la dose la plus faible. Ils sont d'autant plus prolongés que la dose est plus élevée.
- Agressivité intra-spécifique.
- Phénomènes moteurs : hypo ou hyperkinésie selon les conditions expérimentales.
- Augmentation de la réactivité aux stimuli.
- Ptose palpébrale.

L'intensité, la nature, la prédominance de ces divers phénomènes influençant le comportement, varient avec les doses, mais aussi avec les conditions expérimentales (taille de l'enceinte, animaux isolés ou groupés).

- . Dans les conditions standards, rats groupés par trois dans des boîtes de dimensions moyennes (43 X 27 X 19 cm) le comportement d'agressivité domine dans la plupart des cas le tableau ; les rats se dressent sur leurs pattes postérieures, face à face, mais sans combats réels.

Les stéréotypies ne sont alors observables qu'en l'absence de combat, encore que ces combats puissent parfois évoquer, par certaines de leurs composantes, un comportement stéréotypé. Ces stéréotypies sont cependant retrouvées dès les faibles doses, si on les recherche attentivement.

Spontanément les rats se déplacent peu ; par contre ils réagissent très violemment aux stimuli. Le toucher par exemple déclenche une fuite avec panique, les rats se déplacent alors très rapidement dans la boîte, puis souvent se mettent en position de combat. Ces réactions sont disproportionnées avec le phénomène déclenchant ; elles évoquent parfois un comportement hallucinatoire.

- . Lorsqu'on place les rats par deux dans une enceinte de petite dimension, l'agressivité est alors très importante, avec combats réels : les rats se griffent et essayent de se mordre.
- . Si les rats sont isolés dans de petites boîtes, les mouvements stéréotypés sont seuls observés. Ils sont d'autant plus nets que la boîte est plus petite ; ils sont alors évidents et intenses dès la dose la plus faible.
- . Lorsque les rats sont placés isolément dans une enceinte de grandes dimensions, ou en liberté dans le laboratoire, aux faibles doses, les stéréotypies ne sont pas évidentes et le tableau est dominé par l'akinésie.

Lorsqu'on augmente les doses, les stéréotypies augmentent en intensité, et il apparaît une démarche que l'on peut qualifier d'automatique ou de stéréotypée : l'animal se déplace très régulièrement à petite vitesse, sans but, sans aucune exploration, tout en fouillant le sol avec son museau de façon stéréotypée, un peu à la manière d'un fourmilier. Cette description n'est valable qu'en l'absence de stimulations extérieures. En effet les bruits aigus, ou le toucher, déclenchent une fuite. L'animal part droit devant lui, franchissant les obstacles au lieu de les contourner, fait des sauts, se dresse contre les murs, réactions évoquant un comportement hallucinatoire.

1.2.2 - Souris

Pour les doses étudiées (0,06 à 16 mg/kg i.v), on retrouve chez la Souris certains comportements déjà signalés chez le Rat :

- Mouvements stéréotypés, comparables à ceux observés chez le Rat, mais ils ne sont vraiment nets qu'à partir de 4 mg/kg.
- Agressivité, mais plus vis-à-vis du manipulateur que des congénères.
- Hyper-réactivité au toucher.

On observe en outre :

- des tremblements à partir de 4 mg/kg.
- une hypothermie à partir de 0,25 mg/kg.

Aux doses supérieures à 16 mg/kg, la mort survient au cours d'un épisode convulsif.

1.2.3 - Cobaye

Pour les doses étudiées (0,25 à 16 mg/kg i.v) nous avons observé :

- Des mouvements stéréotypés à type de lèchements et surtout de mâchonnements ; aux faibles doses elles surviennent en bouffées, puis elles deviennent presque permanentes lorsque les doses sont plus élevées. Ces stéréotypies ne sont jamais aussi bien fixées que chez le Rat. Aux fortes doses, les animaux effectuent des mouvements stéréotypés contre les parois et des mouvements de pédalage avec leurs pattes postérieures.
- Une hyper-réactivité au bruit et au toucher, entraînant une réaction de fuite.
- Nous n'avons pas observé d'agressivité.

1.2.4 - Hamster

Pour les doses étudiées (0,06 à 16 mg/kg i.v) nous avons observé :

- Des mouvements stéréotypés à partir de 1 mg/kg, à type de lèchements frénétiques ininterrompus, plus intenses, plus rapides que chez le Rat.
- Une agressivité à toutes doses, mais les animaux ne se battent que lorsqu'ils se rencontrent par hasard ; leur réaction est alors très brutale et le combat ne semble pas recherché, mais lié à une réaction de peur réciproque.
- A partir de 0,25 mg/kg, les animaux se dressent contre les parois, ont des mouvements des pattes antérieures, sautent, donnent l'impression de vouloir fuir.
- Aux fortes doses les animaux émettent des cris aigus.

1.2.5 - Lapin

Pour les doses étudiées (1 à 8 mg/kg i.v) nous avons observé :

- Des mouvements stéréotypés à type de mâchonnements, rarement à vide mais plutôt sur les bords de la boîte.
- En situation libre, un comportement proche de celui observé chez le Rat soumis à des stimuli, c'est-à-dire, déplacements très rapides en tous sens, l'animal saute les obstacles, tente de grimper aux murs, comportement d'animal complètement affolé. Parfois l'animal s'arrête et frappe sur le sol avec une patte postérieure.

1.2.6 - Poussin

Pour les doses étudiées (0,25 à 16 mg/kg s.c.) nous avons observé :

- Des mouvements stéréotypés : l'animal picore sans cesse de façon stéréotypée, soit sur le sol, soit sur les bords de la cage.
- Une inter-agressivité : les animaux se donnent des coups de bec. En fait il est difficile de dire si les animaux se battent réellement ou si ils donnent des coups de bec sur leurs congénères comme ils en donnent sur le sol ou sur les parois.
- Une excitation avec augmentation très importante des déplacements.
- Une hypothermie seulement à la dose de 16 mg/kg.

1-3 - TESTS DE COMPORTEMENT CHEZ LE RAT

1.3.1 - Appréciation quantitative des mouvements stéréotypés

Méthode

Nous avons utilisé les conditions expérimentales décrites par Simon et Chermat (188) standardisées pour l'étude des stéréotypies provoquées par l'apomorphine, aussi bien que pour l'amphétamine.

L'apomorphine a été administrée à des lots de six rats. Chaque rat, placé dans une boîte individuelle en plexiglass (19 X 9 X 9,5 cm) munie d'un couvercle métallique percé de trous, a été observé toutes les dix minutes jusqu'à disparition des mouvements stéréotypés.

On considère comme stéréotypies, tout mouvement anormalement répété de la tête (hâchements, déplacements latéraux, déplacements en triangle, reniflements...) ou de la sphère buccale (rongements, léchages, mâchonnements).

Chaque rat est coté de 0 à 3 de la manière suivante :

- 0 = Absence de stéréotypies et de tous mouvements anormaux
- 1 = Présence de rares mouvements stéréotypés ou d'un reniflement presque continu, la tête du rat étant dirigée vers le haut
- 2 = Reniflements intenses avec mouvements saccadés et rapides de la tête, parfois interrompus par de courtes phases de mâchonnements ou de léchages.
- 3 = Mouvements stéréotypés intenses et continus (surtout mâchonnements; léchages ou déplacements de la tête), souvent accompagnés de mouvements répétés des pattes antérieures contre une paroi.

Pour exprimer les résultats, on calcule un index moyen de stéréotypies à chaque temps d'observation (toutes les dix minutes). La représentation graphique de ces index moyens en fonction du temps, représente une courbe des stéréotypies. La surface de cette courbe est égale à la somme de tous les index.

Résultats

Nous n'insisterons pas sur l'aspect clinique des mouvements stéréotypés observés, aspect qui a déjà fait l'étude de descriptions détaillées. Il s'agit essentiellement de léchements et de mâchonnements.

Nous avons établi les courbes doses actions de l'apomorphine administrée par différentes voies : intraventriculo-cérébrale (i. v. c), intraveineuse (i. v), sous -cutanée (s. c), intrapéritonéale (i. p), sub-linguale (s. l) et orale (v. o). Les injections intraventriculocérébrales ont été pratiquées chez le Rat éveillé selon une technique inspirée de celle de Herman (94) et modifiée par Chermat et Simon (44). Nous avons essayé d'autre part de pratiquer des administrations par voie sub-linguale chez l'Animal, car il s'agit du mode habituel d'administration de l'apomorphine chez l'Homme. Pour cela, nous avons déposé dans la gueule de l'animal, à l'aide d'une pipette, la quantité de produit désirée sous forme de quelques gouttes de solution concentrée. Il est évident que dans ces conditions le volume ne peut être administré avec précision et les résultats obtenus sont très approximatifs.

Après administration d'apomorphine, on peut observer différents types de mouvements stéréotypés :

- Reniflements des parois et surtout du couvercle
- Mouvements saccadés de la tête
- Mouvements des pattes antérieures sur les parois
- Léchages des parois
- Mâchonnements, la tête fouillant dans la sciure.

Selon la dose, l'un de ces comportements peut prédominer. Après administration de 0,25 mg/kg i. v, on observe surtout des reniflements, des mouvements de tête et quelques léchages. Chaque rat peut présenter tout à tour ces différents comportements, les léchages étant brefs et peu fréquents.

A la dose supérieure, 0,5 mg/kg, on observe les mêmes types de comportements, mais les léchements sont plus fréquents et surtout chaque rat adopte un comportement donné et le maintient : les stéréotypies sont "fixées". Lorsqu'on augmente encore les doses (1 mg/kg et plus) apparaissent des mâchonnements.

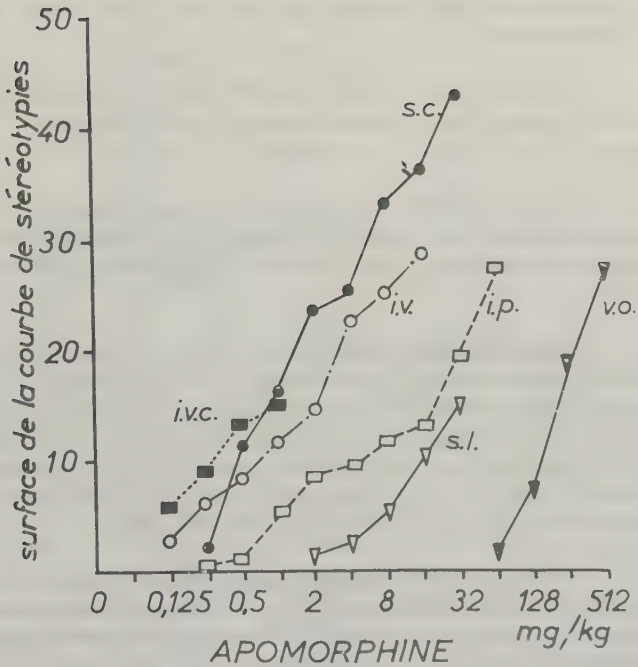


Fig. 1 - Mouvements stéréotypés provoqués par l'apomorphine chez le Rat.

Les stéréotypies sont cotées de 0 à 3 en fonction de leur intensité ; la surface de la courbe de stéréotypies représente la somme de ces cotations effectuées toutes les 10 minutes pendant toute la durée des stéréotypies.

Chaque point représente la moyenne d'un minimum de 6 rats.

- | | |
|--------|--------------------------------|
| i.v.c. | Voie intra-ventriculocérébrale |
| s.c. | Voie sous-cutanée |
| i.v. | Voie intra-veineuse |
| i.p. | Voie intra-péritoneale |
| s.l. | Voie sub-linguale |
| v.o. | Voie orale. |

A ces doses, les rats léchent ou mâchonnent. La proportion de rats qui mâchonnent est d'autant plus grande que la dose est plus élevée.

L'étude de la figure 1 permet en première analyse de classer les voies d'administration par ordre d'activité décroissante : i.v.c., s.c., i.v., i.p., s.l., v.o.

L'apomorphine est résorbée quelque soit la voie d'administration ; mais seule l'étude de la cinétique permet de comparer valablement les différentes voies d'administration (fig. 2 et 3).

Pour une voie donnée (fig. 2) il y a très peu de rapport entre l'index maximal de stéréotypies et la dose ; l'index est en effet très rapidement maximum. La durée d'action est par contre proportionnelle à la dose administrée. Lorsque sur la courbe dose-action, la surface de stéréotypies augmente avec les doses, il s'agit plus d'une augmentation de la durée que d'une augmentation de l'intensité des stéréotypies.

Pour une dose donnée (fig. 3), les différences de courbe de stéréotypies que l'on observe en fonction de la voie d'administration, sont liées à des différences de durée d'action et non d'intensité. Ceci évoque un métabolisme différent de l'apomorphine, selon la voie d'administration.

Par voie orale, il faut administrer de très fortes doses d'apomorphine pour obtenir des stéréotypies, mais lorsque celles-ci apparaissent elles durent longtemps. Pour expliquer la nécessité de fortes doses, on peut évoquer deux explications : destruction de l'apomorphine dans le tube digestif, ou résorption très faible. Quant à la longue durée d'action, elle peut être expliquée soit par une résorption étalée dans le temps, soit par une élimination ou une transformation lente. La durée d'action par voie i.p. étant brève et le métabolisme des médicaments étant peu différent par voie i.p. et par voie orale aux facteurs de résorption près, la première hypothèse semble pouvoir être retenue.

Par voie sub-linguale, il faut des doses bien moindres que par voie orale pour obtenir des stéréotypies. Par ce mode d'administration on évite une possible destruction de l'apomorphine dans le tube digestif, et la résorption est peut-être meilleure.

Par voie intra-péritonéale, la résorption semble importante puisque à 1 mg/kg, l'index de stéréotypies atteint pratiquement son maximum ; mais le produit semble soit

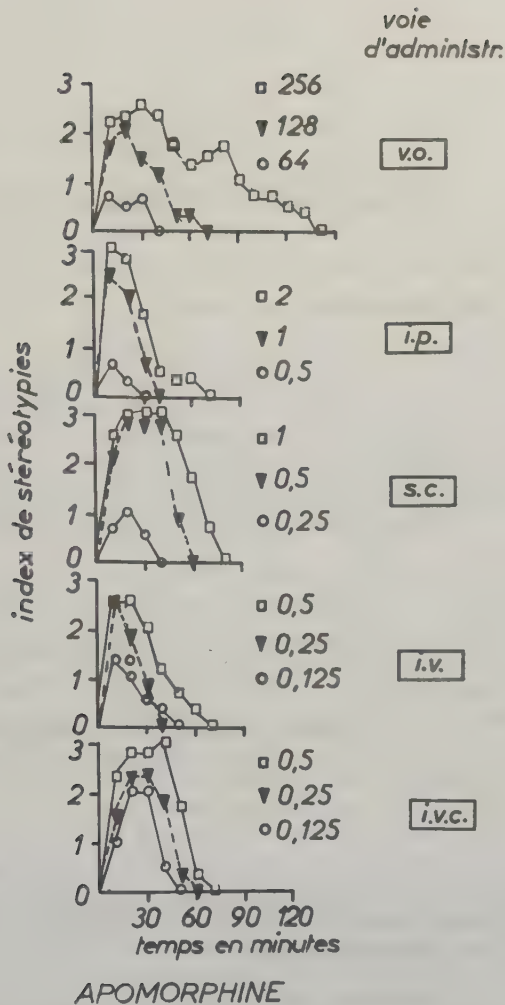


Fig. 2 - Cinétique des mouvements stéréotypés provoqués par l'apomorphine chez le Rat, en fonction des voies d'administration.

Les mouvements stéréotypés sont cotés de 0 à 3 toutes les dix minutes.

Les chiffres correspondent aux doses en mg/kg.

Chaque graphique correspond à une voie d'administration.

- v. o. Voie Orale
- i. p. Voie intra-péritonéale
- s. c. Voie sous-cutanée
- i. v. Voie intra-veineuse
- i. v. c. Voie intra-ventriculocérébrale

APOMORPHINE 2mg/kg

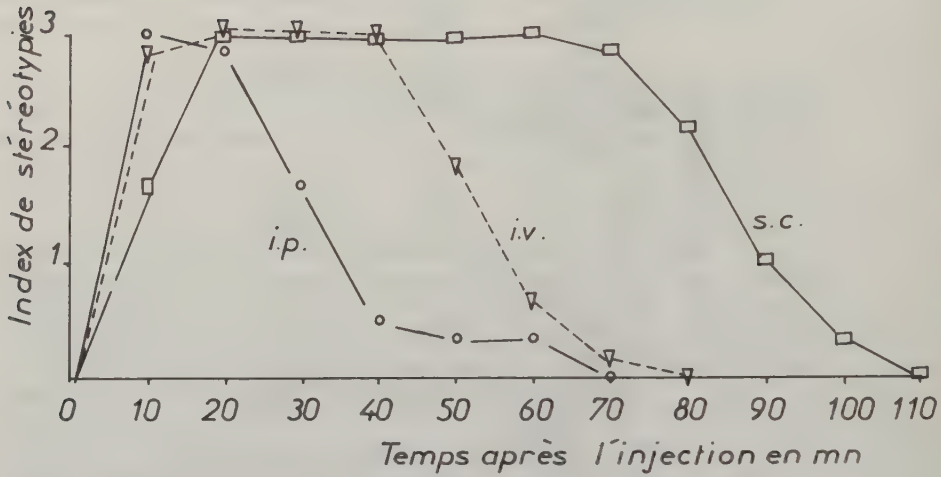


Fig.3 - Cinétique des mouvements stéréotypés provoqués par la même dose d'apomorphine (2 mg/kg) en fonction de la voie d'administration.

6 rats par lots.

Les stéréotypies sont cotées de 0 à 3 toutes les 10 minutes.

i.p. Voie intra-péritoneale
 i.v. Voie intra-veineuse
 s.c. Voie sous-cutanée

éliminé, soit transformé rapidement, comme le montre la durée d'action brève (20 à 30 mm).

Par voie intra-veineuse, il n'y a pas par définition de problème de résorption ; la durée d'action ne dépend donc que de la rapidité du métabolisme. On voit qu'il est rapide.

Par voie sous-cutanée, la résorption semble excellente (la première dose efficace par voie s.c. est seulement le double que par voie i.v.) et lente. En effet le maximum d'intensité des stéréotypies n'est atteint qu'à la 20ème minute, alors que par voie i.v. ou i.p. il est atteint avant la 10ème minute. De plus la durée d'action est très prolongée, suggérant une résorption très étalée dans le temps.

Par voie intra-ventriculocérébrale, la première dose active n'est pas très différente de la première dose active par voie veineuse ; l'intensité maximale n'est atteinte qu'à la 20ème minute ; la durée d'action est prolongée. On peut donc penser que le passage du L.C.R. vers le cerveau est très faible que l'apomorphine doit pour agir, effectuer le circuit L.C.R. sang - cerveau, ce qui explique le retard d'apparition des stéréotypies. De plus on peut penser que la résorption depuis le L.C.R. n'étant pas immédiate, le L.C.R. retient un peu l'apomorphine jouant un rôle de réservoir, ce qui permet d'expliquer la cinétique proche de celle observée par voie s.c.

Sur la figure 4 nous avons rassemblé les résultats obtenus avec les témoins des expériences effectuées pour étudier les interactions avec les stéréotypies à l'apomorphine. Chaque point représente un lot de six rats. On peut apprécier ainsi la variation des résultats d'un jour à l'autre ; la dispersion oblige à étudier des témoins lors de chaque expérience.

Dans l'expérience résumée sur la figure 5, nous avons effectué chez les mêmes animaux, plusieurs injections d'apomorphine (1,5 mg/kg i.v.) chaque nouvelle injection étant effectuée dès cessation des effets de l'injection précédente. Nous n'avons observé aucune modification dans le temps, des effets de l'apomorphine. Il ne semble donc exister ni tachyphylaxie ni accumulation.

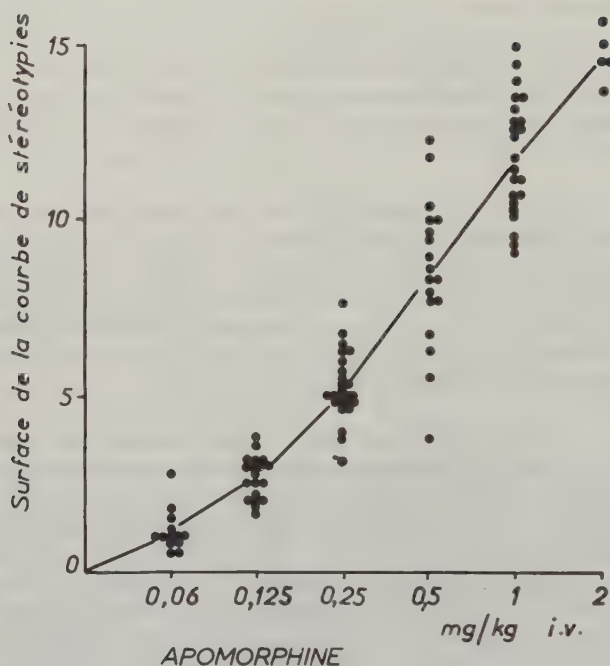


Fig.4 - Reproductibilité des mouvements stéréotypés provoqués par l'apomorphine chez le Rat.

La surface de la courbe de stéréotypies représente la somme des cotations (0 à 3) effectuées toutes les 10 minutes.

Chaque point représente la moyenne d'un lot de 6 rats.

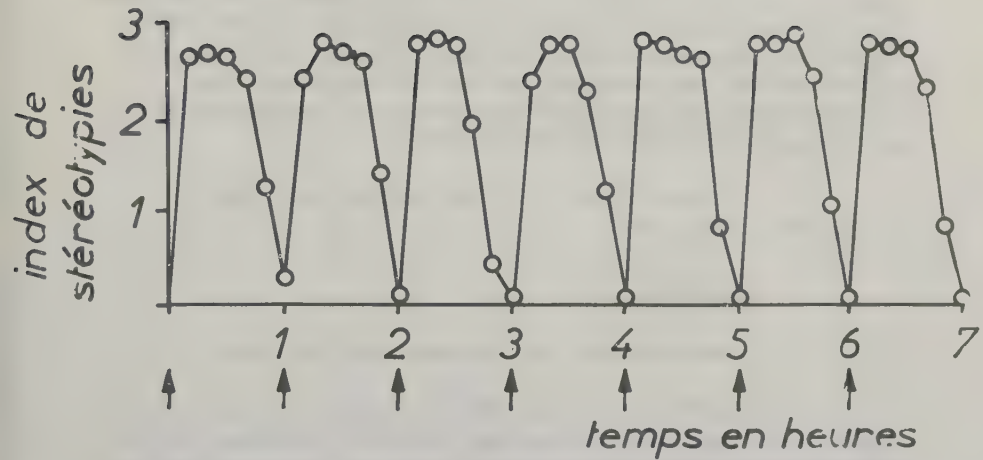


Fig. 5 - Mouvements stéréotypés provoqués par des administrations répétées d'apomorphine chez le Rat.

Les mouvements stéréotypés sont cotés de 0 à 3 toutes les 30 minutes.

Chaque injection d'apomorphine (représentée par une flèche) est effectuée dès cessation de l'effet de l'injection précédente. (moyenne de 12 rats).

1.3.2 - Epreuve de l'open field

Méthode

L'Open field que nous avons utilisé (77) est constitué d'une planche en contre-plaqué (100 cm X 100 cm) entourée par une enceinte de 50 cm de hauteur. L'ensemble est peint en blanc mat. Le plancher est divisé par des traits de peinture noire en 25 carrés de 20 cm de côté. Quatre objets parallélépipédiques de base carrée de 12 cm de hauteur et de 4 cm de côté sont fixés de façon symétrique sur le plancher. Un rat naif est déposé dans un coin de l'open field et l'on compte minute par minute pendant cinq minutes, les carrés traversés, les redressements sur les pattes postérieures, les toilettes et les explorations nettes des différents objets.

L'apomorphine a été administrée par voie i. p. 10 minutes avant le test.

Résultats

Les résultats sont présentés sur la figure 6.

Trois des comportements étudiés, explorations des objets, toilettes et défécations (qui dans ces conditions expérimentales sont généralement considérées comme émotionnelles) sont diminués dès la dose la plus faible. Les redressements diminuent en fonction de la dose, pour devenir nuls à partir de 2 mg/kg. Quant à l'action sur les déplacements (appréciés par le nombre de carrés traversés) elle est triphasique : diminution de 0,06 à 0,5 mg/kg, remontée à 1 et 2 mg/kg puis redescende. La diminution est significative dès la dose de 0,06 mg/kg. La remontée à 1 et 2 mg/kg est significative par rapport à 0,5 et 4 mg/kg

Discussion

Ces effets ne peuvent s'interpréter que si l'on tient compte de l'observation des animaux. Nous pensons que l'apomorphine provoque chez le Rat :

- une akinésie proportionnelle à la dose
- des stéréotypies de la sphère buccale pendant lesquelles l'animal se déplace peu
- des stéréotypies de déplacements.

Aux faibles doses il n'existe pas (dans ces condi-

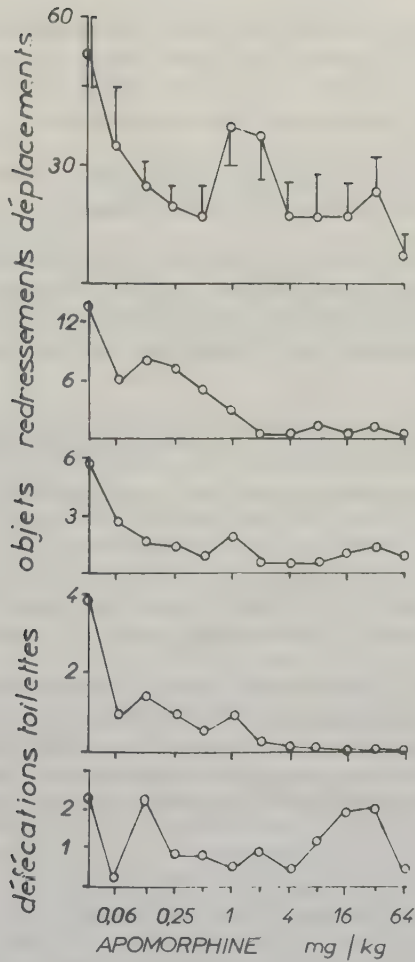


Fig. 6 - Apomorphine et test de l'open field chez le Rat.

L'apomorphine a été injectée i.p. 10 minutes avant le test.

Durée du test : 5 minutes

Les barres verticales représentent 2 Sm.

Nombre de rats par lot :

- . témoins : 28
- . 0,25 - 0,5 - 1 - 2 et 4 : 18
- . Autres doses : 6

tions expérimentales) de stéréotypies, on observe alors une diminution liée à l'akinésie. Aux doses supérieures, les stéréotypies apparaissent, d'abord de déplacements (remontée) puis de la sphère buccale sur place (redescente).

A aucun moment il n'existe de sédation ; les animaux sont au contraire, très réactifs.

La diminution d'activité motrice observée aux faibles doses n'est pas classique. De très nombreux auteurs ont en effet décrits seulement une augmentation. (voir chapitre 2-2). Nous pensons que ceci s'explique par des raisons méthodologiques.

Nous avons utilisé ici une technique non automatisée qui ne comptabilise que les déplacements d'une certaine importance. Nous n'avons donc mesuré qu'une partie de l'activité motrice globale. En particulier les activités motrices stéréotypées autres que celles de déplacements n'ont pas été mesurées. Les techniques automatisées par contre, comptent tout, et même pour certaines (boîtes de petites dimensions type Tedeschi) surtout certains mouvements stéréotypés de la tête.

L'ambiance sonore nous paraît également très importante. Les animaux ayant reçu de l'apomorphine nous ont paru très sensibles à tous les stimuli, les sons entraînant des réactions motrices anormalement importantes. Nous avons donc veillé lors de l'épreuve de l'open field à éviter tous les bruits aigus.

1.3.3 - Activité motrice chez le Rat

Méthode

Nous avons utilisé la méthode de "confinement motor activity" décrite par Tedeschi et al (201). Chaque rat est placé dans une cage transparente de 10 cm de côté, d'une hauteur de 15 cm, fermée par un couvercle aéré. A la partie supérieure de la cage, deux faisceaux photoélectriques invisibles, parallèles, contrôlent le passage de la tête du rat lorsqu'il se redresse. Le signal électrique provoqué par l'interruption du faisceau photoélectrique est transmis à un totalisateur. (Apelab, 35 Rue des Ecoles, 92 - BAGNEUX, France).

On compte le nombre de rayons traversés toutes les 5 minutes pendant 30 minutes.

L'apomorphine a été administrée par voie i.v. juste avant le test.

Résultats

Le nombre de rayons traversés augmente après administration d'apomorphine, à partir de 0,25 mg/kg, mais il n'y a pas de relation entre les doses administrées et les effets observés (fig.7).

La dispersion des résultats est très importante. L'observation des animaux montre que l'on mesure essentiellement une activité motrice stéréotypée de la tête. Les cellules photoélectriques étant placées dans la partie supérieure de la boîte, lorsque les animaux effectuent des mouvements stéréotypés près du plancher, on n'enregistre rien (résultats très bas) par contre si les stéréotypies consistent en des mouvements de redressements de la tête, les chiffres observés sont très élevés.

La sensibilité de cette technique pour l'appréciation des stéréotypies est voisine de celle de la simple appréciation clinique. On constate en effet que la première dose qui augmente le nombre de rayons traversés (0,25 mg/kg) est la dose qui provoque des stéréotypies d'une durée égale à la durée du test (voir chapitre 1-3-1).

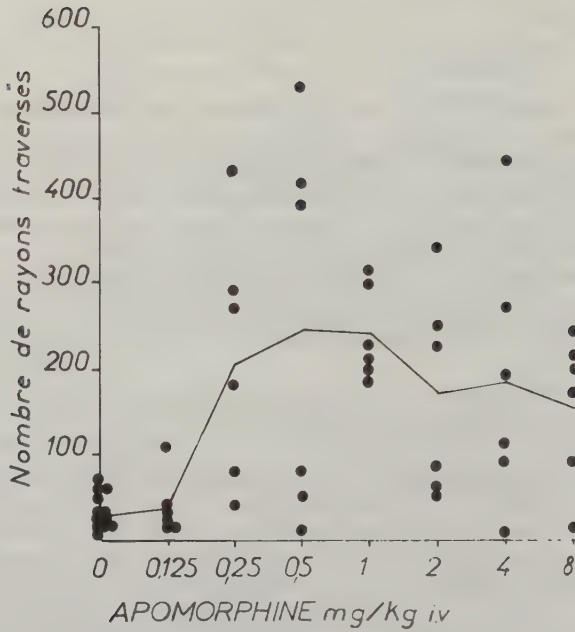


Fig.7 - Influence de l'apomorphine sur l'activité motrice de rats placés dans une enceinte de petites dimensions

Chaque point représente 1 rat.

L'apomorphine a été injectée juste avant le début du test.

Durée du test : 30 minutes.

1.3.4 - Test de l'escalier

Méthode

Le dispositif (208) est constitué d'une enceinte en contre-plaqué de 95 cm de long, 20 cm de large et 30 cm de haut. L'escalier construit à l'intérieur est composé de 5 marches de 6 cm de hauteur, 15 cm de profondeur et 20 cm de large.

On compte minute par minute pendant 3 minutes, le nombre de redressements effectués et le nombre de marches montées.

L'apomorphine a été administrée par voie i. p.,
10 minutes avant le test.

Résultats

L'apomorphine entraîne une diminution des redressements et du nombre de marches (fig. 8). Ce test ne fait que confirmer la diminution d'activité motrice observée dans le test de l'open field.

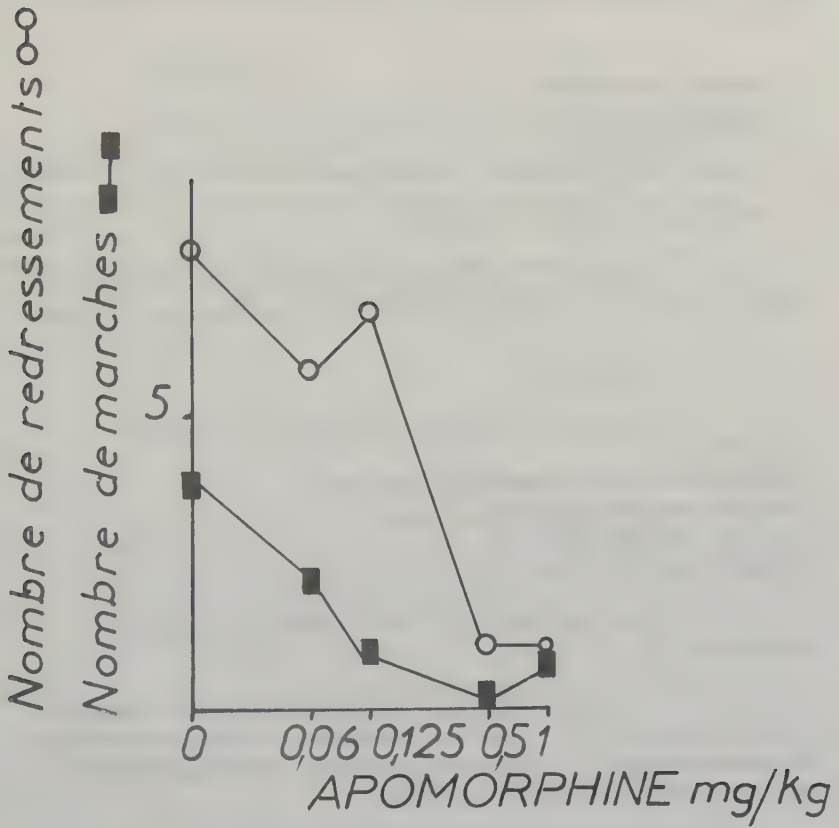


Fig. 8 - Apomorphine et test de l'escalier

10 rats par dose.

L'apomorphine a été administrée par voie i. p.
10 minutes avant le test.

1.3.5 - Agressivité

Méthode

Nous nous sommes placés dans des conditions expérimentales proches de celles proposées par Senault (183). Les animaux ont reçu l'apomorphine (1 mg/kg) par voie i. v. puis ont été placés par couple dans une enceinte transparente (L = 19 cm, l = 9 cm, h = 19 cm). (2 boîtes utilisées pour l'observation des stéréotypies placées debout côte à côte). On observe les combats constamment jusqu'à disparition du comportement et on apprécie l'agressivité selon la cotation suivante :

- 0 : Absence de combat
- 1 : Combats intermittents peu violents
- 2 : Combats continuels peu violents ou intermittents et violents
- 3 : Combats continuels et violents

Toutes les 5 minutes nous avons fait retentir une sonnerie, afin d'activer les combats (183).

Résultats

Sur les 14 couples que nous avons étudiés,

- 4 couples n'ont pas présenté de combat
- 4 couples ont été cotés à 1
- 3 couples ont été cotés à 2
- 3 couples ont été cotés à 3

De façon générale, les combats sont assez stéréotypés.

Cette étude portant sur peu d'animaux confirme celle de Senault (183). Tous les animaux ne se battent pas avec la même intensité. Certains ne présentent pas d'agressivité dans ces conditions expérimentales.

1-4 - TESTS DE COMPORTEMENTS CHEZ LA SOURIS

I.4.1 - Observation des stéréotypies

Méthode

Les conditions expérimentales sont identiques à celles utilisées chez le Rat, exception faite pour la taille de la boîte dans laquelle on place les animaux : 11 cm X 3,5 cm X 5 cm (boîte de diapositives dont le couvercle est percé de 10 trous).

Résultats

Ceux-ci sont présentés dans le tableau I. Après une injection i.v. d'eau distillée, les souris présentent une agitation importante, avec reniflements, comportements qu'il est très difficile de différencier des stéréotypies. Dans ces conditions, le premier lot qui se différencie nettement des témoins, est le lot ayant reçu 2 mg d'apomorphine par kg. L'injection s.c. entraînant des effets propres moins importants, on différencie les animaux ayant reçu de l'apomorphine 1 mg/kg par voie s.c.

Voie d'administration	Apomorphine mg/kg							
	0	0,25	0,5	1	2	4	8	16
i.v.	6,5	7	-	7	11,5	10	-	16,5
s.c.	2	1,5	3,5	9	12	15,5	18	

Tableau I - Mouvements stéréotypés provoqués par l'apomorphine chez la Souris.

Les chiffres indiquent la surface de la courbe de stéréotypies c'est-à-dire la somme des cotations (0 à 3) effectuées toutes les 10 minutes. (Moyenne de 6 animaux pour chaque lot).

1.4.2 - Activité motrice chez la Souris

Méthode

Nous avons utilisé l'actomètre décrit par Boissier et Simon (19) constitué de 6 unités comportant chacune une boîte en matière plastique transparente de 26 X 21 X 10 cm, munie d'un couvercle métallique, traversée par 2 faisceaux lumineux perpendiculaires. Pour chaque faisceau une cellule photo-électrique reliée à un compteur permet d'enregistrer le nombre de passages de l'animal.

Résultats

Les effets obtenus ont été les mêmes, après administration i.v. ou i.p., et ce, que le test dure 10 ou 30 minutes (fig. 9). Par voie i.v., la motilité est significativement diminuée dès la dose de 0,015 mg/kg ; la remontée est significativement différente par rapport à la diminution maximum.

La séquence des modifications de motilité observée est la même que celle observée chez le Rat dans le test de l'open field. L'interprétation que nous proposons est la même : akinésie puis stéréotypies ; d'abord de déplacements, ensuite sur place.

1-4 - TESTS DE COMPORTEMENTS CHEZ LA SOURIS

I.4.1 - Observation des stéréotypies

Méthode

Les conditions expérimentales sont identiques à celles utilisées chez le Rat, exception faite pour la taille de la boîte dans laquelle on place les animaux : 11 cm X 3,5 cm X 5 cm (boîte de diapositives dont le couvercle est percé de 10 trous).

Résultats

Ceux-ci sont présentés dans le tableau I. Après une injection i. v. d'eau distillée, les souris présentent une agitation importante, avec reniflements, comportements qu'il est très difficile de différencier des stéréotypies. Dans ces conditions, le premier lot qui se différencie nettement des témoins, est le lot ayant reçu 2 mg d'apomorphine par kg. L'injection s. c. entraînant des effets propres moins importants, on différencie les animaux ayant reçu de l'apomorphine 1 mg/kg par voie s. c.

Voie d'administration	Apomorphine mg/kg							
	0	0,25	0,5	1	2	4	8	16
i. v.	6,5	7	-	7	11,5	10	-	16,5
s. c.	2	1,5	3,5	9	12	15,5	18	

Tableau I - Mouvements stéréotypés provoqués par l'apomorphine chez la Souris.

Les chiffres indiquent la surface de la courbe de stéréotypies c'est-à-dire la somme des cotations (0 à 3) effectuées toutes les 10 minutes. (Moyenne de 6 animaux pour chaque lot).

1.4.2 - Activité motrice chez la Souris

Méthode

Nous avons utilisé l'actomètre décrit par Boissier et Simon (19) constitué de 6 unités comportant chacune une boîte en matière plastique transparente de 26 X 21 X 10 cm, munie d'un couvercle métallique, traversée par 2 faisceaux lumineux perpendiculaires. Pour chaque faisceau une cellule photo-électrique reliée à un compteur permet d'enregistrer le nombre de passages de l'animal.

Résultats

Les effets obtenus ont été les mêmes, après administration i.v. ou i.p., et ce, que le test dure 10 ou 30 minutes (fig. 9). Par voie i.v., la motilité est significativement diminuée dès la dose de 0,015 mg/kg ; la remontée est significativement différente par rapport à la diminution maximum.

La séquence des modifications de motilité observée est la même que celle observée chez le Rat dans le test de l'open field. L'interprétation que nous proposons est la même : akinésie puis stéréotypies ; d'abord de déplacements, ensuite sur place.

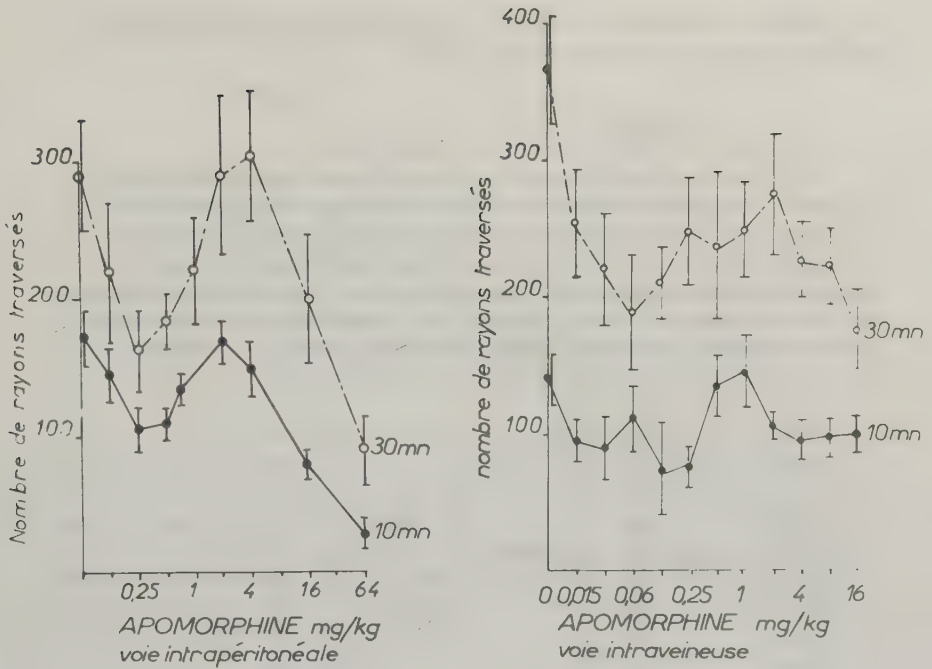


Fig. 9 - Apomorphine et activité motrice chez la Souris

Nombre d'animaux par lot : par voie i. p. : 10
par voie i. v. : 10 à 30

La hauteur des barres verticales représente 4 Sm.

1.4.3 - Test de la planche à trous

Méthode

Nous avons utilisé l'appareil automatisé décrit par Boissier et Simon (21). Le dispositif consiste en une planche de 40 X 40 cm dans laquelle sont percés 16 trous de 3 cm de diamètre, régulièrement espacés. Les cellules photo-électriques, placées dans chaque trou, permettent de compter le nombre d'explorations des trous, 2 autres cellules placées en périphérie, permettent d'apprécier la motilité. Chaque souris est placée sur l'appareil pendant 5 minutes et on compte minute par minute, le nombre de trous explorés et

le nombre de rayons traversés. L'apomorphine a été administrée par voie i. v. juste avant le test.

Résultats

La diminution d'exploration des trous est plus importante que la diminution de motilité (fig. 10). En effet la première est nette dès la dose de 0,06 mg/kg alors qu'il faut atteindre les doses de 1 et même 2 mg/kg pour avoir une diminution comparable de la motilité. Ceci permet de penser que la diminution de motilité que l'on observe, en actographe chez la Souris, ou dans l'open field chez le Rat, est liée au moins en partie à une diminution de la curiosité.

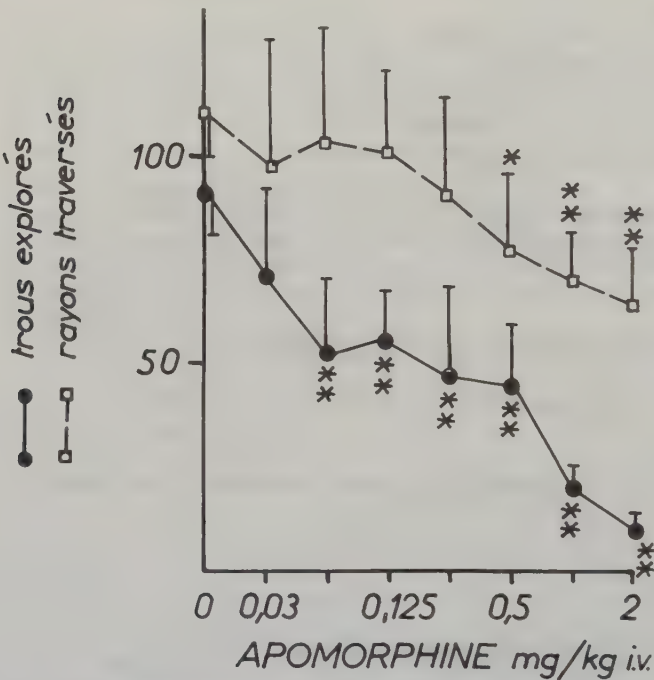


Fig. 10 - Apomorphine et test de la planche à trous

10 souris par dose.

L'apomorphine a été administrée par voie i. v. juste avant le test.

Les barres verticales représentent 2 Sm.

* $p = 0,05$

** $p = 0,01$

1.4.4 - Test des 4 plaques

Méthode

Nous avons utilisé l'appareil décrit par Slotnick et Jarvik (194) et le protocole proposé par Boissier et coll. (23). L'appareil se compose d'une boîte en matière plastique (18 X 25 X 16 cm), munie d'un couvercle transparent, dont le fond est constitué par quatre plaques métalliques séparées par un intervalle de 4 mm, et relié à une source de courant continu. L'électrification est établie par l'expérimentateur au moyen d'un commutateur et délivre un choc d'une durée de 0,5 sec. et d'une intensité de 0,5 mA.

La Souris est déposée doucement sur l'une des plaques ; 15 secondes lui sont laissées pour explorer la boîte, puis elle reçoit un choc électrique à chaque passage d'une plaque à une autre. Nous attendons que la réaction motrice de l'animal causée par un choc soit terminée avant de lui en délivrer un nouveau. On compte pendant une minute le nombre de passages punis. L'apomorphine a été administrée par voie i.v., 10 minutes avant le test.

Résultats

Les résultats indiqués dans le tableau montre qu'aucune modification du nombre de passages punis n'a été observée après administration d'apomorphine.

	Apomorphine mg/kg i.v.								
	0	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16
Nombre de passages punis (% des témoins)	100	95	138	143	101	118	79	80	120

Tableau II - Apomorphine et test des 4 plaques

10 souris par dose.

Pour les témoins, le nombre moyen de passages punis a été de 5,1.

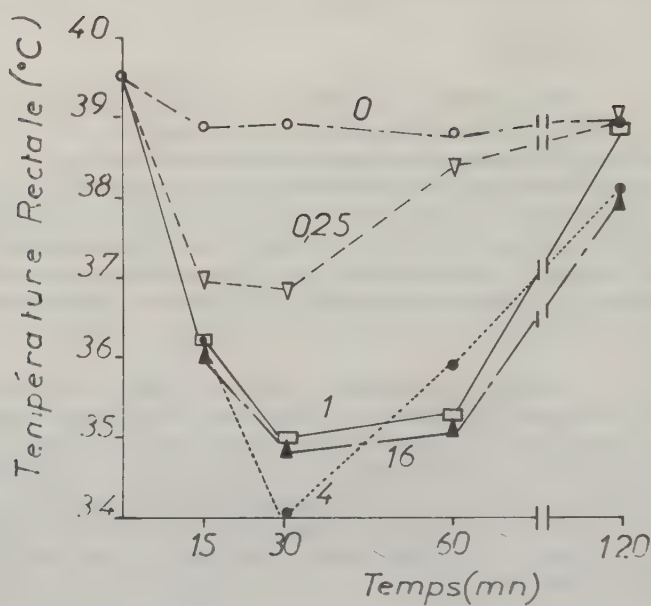


Fig.11 - Influence de l'apomorphine sur la température rectale chez la Souris.

6 souris par dose.

Les chiffres indiqués sur les courbes correspondent aux doses d'apomorphine en mg/kg (s. c.) administrées au temps 0.

1.4.5 - Température rectale

Méthode

La température rectale est mesurée par un couple thermo-électrique, introduit à une profondeur constante et relié à un galvanomètre gradué en dixième de degré centigrade. (thermomètre électrique ELLAB).

Résultats

L'hypothermie observée (fig. 11) est :

- Importante : 5°C
- d'installation rapide : maximum à 30 minutes
- brève : retour à la normale à 120 minutes.

L'action est maximum à partir à 1 mg/kg. Les mêmes résultats ont été observés après administration i. v., mais l'hypothermie est moins importante et de plus courte durée.

1.4.6 - Recherche d'une toxicité particulière chez les souris groupées.

Méthode

La toxicité de l'apomorphine a été étudiée sur des souris placées soit isolément, soit par groupes de 10, dans des boîtes de dimensions suivantes (20 X 10 X 10 cm). La mortalité a été relevée à 1 h, 2 h, 3 h, 6 h et 24 h.

Les DL 50 et leurs intervalles de confiance ont été déterminés par la méthode de Litchfield et Wilcoxon (125).

Résultats

Le tableau III indique le nombre de morts en fonction de la dose.

DL 50 isolée 170 (139 - 207) mg/kg.
DL 50 groupée 130 (89 - 188) mg/kg

Ces 2 DL 50 ne peuvent être comparées car les pentes des courbes doses action sont significativement différentes. De plus il est critiquable de calculer une DL 50 avec des

animaux groupés, puisque les animaux ne sont pas alors indépendants les uns des autres.

Au point de vue comportemental, les animaux meurent de la même façon, qu'ils soient isolés ou groupés : akinésie importante et convulsions.

Au total, on peut considérer qu'il n'existe pas de toxicité particulière chez les souris groupées.

	Apomorphine mg/kg i. p.							
	16	32	64	96	128	192	256	512
Souris isolées				0	2	7	9	10
Souris groupées	0	2	2	5	8	10		

Tableau III - Recherche d'une toxicité particulière de l'apomorphine chez les souris groupées.

Les chiffres indiquent le nombre de morts après 24 heures, sur 10 souris.

L'apomorphine a été injectée par voie i. p.

1-5 - INTERACTION AVEC DIVERS REACTIFS PHARMACOLOGIQUES.

1. 5. 1 - Résérpine

Méthode

L'apomorphine a été administrée 4 heures après la réserpine (solution préparée par dilution d'ampoules de Serpasil). La température rectale et la ptose palpébrale, cotée de 0 à 4 (167), étaient appréciées, sauf indication contraire, toutes les 30 minutes.

Résultats

Nous avons observé un antagonisme de l'hypothermie chez la Souris (fig. 12) ainsi que de la ptose palpébrale chez le Rat (fig. 13). L'antagonisme de la ptose chez la Souris est faible (tableau IV). Au total l'antagonisme des effets de la réserpine est net, mais n'apparaît qu'à doses très élevées. (Les doses de 0,125 - 0,5 et 2 mg/kg sont sans action sur la ptose chez le Rat). Il prend cependant plus de valeur si l'on considère que l'apomorphine provoque par elle-même une hypothermie chez la Souris et un ptosis chez le Rat.

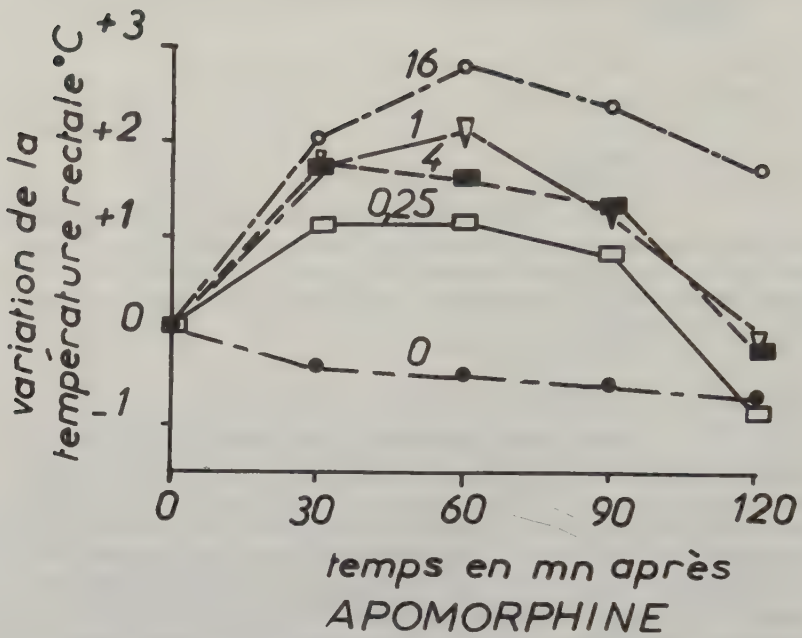


Fig. 12 - Influence de l'apomorphine sur l'hypothermie provoquée par la réserpine chez la Souris.

L'apomorphine (doses en mg/kg sur les courbes) a été injectée par voie i. v. 4 heures après administration i. p. de 4 mg/kg de réserpine (6 animaux par lot).

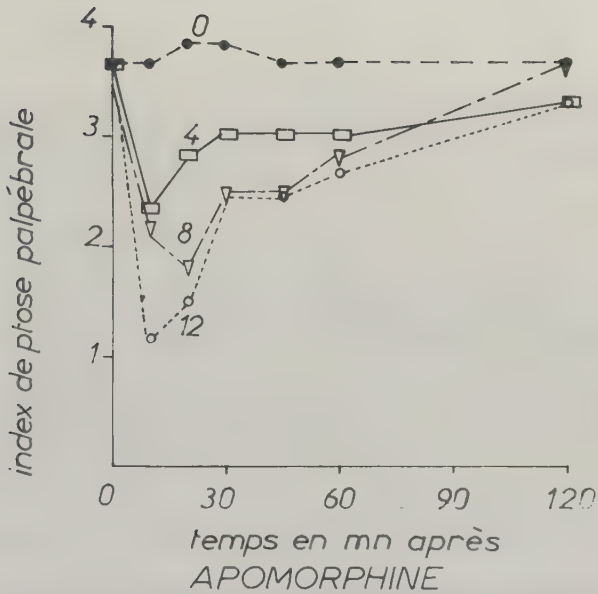


Fig. 13 - Influence de l'apomorphine sur la ptose palpébrale provoquée par la réserpine chez le Rat.

L'apomorphine a été injectée par voie i. v. 4 heures après administration i. p. de 4 mg/kg de réserpine.

La ptose palpébrale a été cotée de 0 à 4. (6 animaux par lot).

Apomorphine mg/kg i.v.	Index moyen de ptose palpébrale après (en minutes)								
	0	5	10	15	30	45	60	90	120
0	4	3,7	3,8	3,8	3,8	3,8	4	4	4
0,25	3,7	3,3	3,5	3,5	3,8	3,7	3,7	3,7	3,8
1	3,8	2,8	3,2	3,7	3,5	3,7	3,5	3,5	3,8
4	4	3,3	3,8	3,7	4	4	4	4	4
16	4	3	3,2	3,5	3,7	3,5	3,8	4	4

Tableau IV - Influence de l'apomorphine sur la ptose
palpébrale provoquée par la réserpine
chez la Souris

L'apomorphine a été administrée par voie i.v.
4 heures après administration i.p. de 4 mg/kg de réserpine.

La ptose palpébrale a été cotée de 0 à 4.
(6 animaux par lot).

1.5.2 - Oxotrémorine

Méthode

Les souris (6 par lot) reçoivent une injection i. p. d'oxotrémorine base (0,5 mg/kg). Les tremblements sont appréciés visuellement 10, 20, 30, 60, 90 et 120 minutes après l'administration d'oxotrémorine, de la façon suivante :

0 : absence de tremblement

1 : Les animaux tremblent seulement lorsqu'on les saisit par la queue, le tremblement pouvant persister, bien que de façon fugace lorsque les animaux sont replacés dans leur cage.

2 : Les animaux tremblent de façon intermittente, le tremblement étant accentué par la manipulation.

3 : Les animaux tremblent de façon permanente.

On note également la température rectale, la présence de pleurs, de salivation et de défécations.

L'apomorphine a été administrée par voie i. v. en même temps que l'oxotrémorine.

Résultats

Après administration aigue (tableau V) ou répétée (0,5 et 4 mg/kg 2 fois par jour pendant 4 jours) d'apomorphine, nous n'avons pas observé d'antagonisme des signes provoqués par l'oxotrémorine.

L'hypothermie et les tremblements sont plutôt aggravés ; les signes périphériques ne sont pas modifiés.

Température rectale après

Apomorphine mg/kg i.v.	0 mn	15 mn	30 mn	60 mn	90 mn
0	38,9	35	33,5	32,6	32,7
0,25	38,9	33,6	32,2	31,7	31,7
1	38,9	34,5	33,5	32,3	32,3
4	38,9	33,2	31,4	31,2	31,2
16	38,9	33,9	32,6	32	32,8

Index de tremblement après

	10 mn	20 mn	30 mn	60 mn	90 mn	120 mn
0	3	3	2,6	1	0,3	0
0,25	3	3	2,5	1,7	1,5	0,2
1	3	2,9	2,1	1	1	0
4	3	2,9	2,9	1,5	0,7	0
16	3	2,8	2,6	2,4	0,4	0,2

Tableau V - Influence de l'apomorphine sur l'hypothermie et les tremblements provoqués par l'oxotrémorine chez la Souris.

L'apomorphine a été administrée en même temps que l'oxotrémorine (0,5 mg/kg i.v.).

La température est indiquée en degrés centigrades.

Les tremblements sont cotés de 0 à 3.

6 animaux par lot.

1.5.3 - Prochlorpérazine

Méthode

L'apomorphine a été administrée par voie i.v. 4 heures après la prochlorpérazine (8 mg/kg i.p.). La catalepsie a été appréciée par le croisement des pattes homolatérales. (6 animaux par dose).

Résultats

L'antagonisme de la catalepsie provoquée par la prochlorpérazine, que nous avons observé, est totale, d'apparition rapide, de durée très brève (fig. 14). Cet effet n'apparaît qu'aux doses supérieures à 0,5 mg/kg. Les doses de 0,06 - 0,125 et 0,25 mg/kg ont été inefficaces dans nos conditions expérimentales.

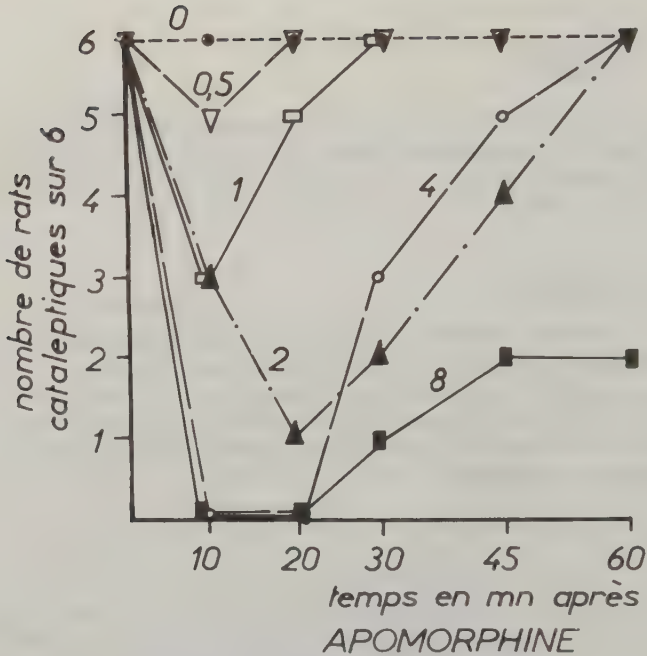


Fig. 14 - Influence de l'apomorphine sur la catalepsie provoquée par la prochlorpérazine chez le Rat.

L'apomorphine (doses en mg/kg sur les courbes) a été administrée par voie i.v., 4 heures après la prochlorpérazine (8 mg/kg i.p.).

La catalepsie a été appréciée par le croisement des pattes homolatérales. (6 animaux par lot).

: 1.5.4 - Hypnotiques

Méthode

Nous avons étudié l'effet d'injections simultanées d'apomorphine i.v., et de doses hypnotiques de pentobarbital (60 mg/kg i.p.), de barbital (300 mg/kg i.p.) et de chloral (400 mg/kg i.p.), en utilisant comme critères, pour chaque souris, le temps d'apparition et la durée de l'abolition du réflexe de redressement.

Tableau VI - Influence de l'apomorphine sur le sommeil provoqué par le barbital, le pentobarbital et le chloral, chez la Souris

43

Apomorphine mg/kg i.v.	Temps moyen d'endormissement (% des témoins)			Temps moyen de sommeil (% des témoins)			Animaux ne dormant pas (% des témoins)		
	Barbital	Pentobarbital	Chloral	Barbital	Pentobarbital	Chloral	Barbital	Pentobarbital	Chloral
0	100	100	100	100	100	100	6	8	0
0,25	103	128	120	100	90	114	0	19	0
0,5	85	86	160	104	118	81	13	13	0
1	97	114	200	127	120	40	9	33	50
2	106	100	120	115	90	81	16	25	38
4	91	157	140	131	70	67	13	19	38
8	130	71	200	110	78	69	13	25	38
16	194		160	85		67	38		25

Les hypnotiques ont été administrés juste avant l'apomorphine.

Doses : Barbital : 300 mg/kg i.p.

Pentobarbital: 60 mg/kg i.p.

Chloral : 400 mg/kg i.p.

Nombre d'animaux par lot :

32 par dose pour le barbital (16 pour les

doses 4 et 8 ; 8 pour la dose de 16 mg/kg)

24 par dose pour le pentobarbital

8 par dose pour le chloral.

Résultats

L'apomorphine ne modifie ni le temps d'endormissement, ni la durée du sommeil induit par les hypnotiques (tableau VI). Cependant on observe régulièrement à partir de 1 mg/kg une augmentation du pourcentage d'animaux qui ne dorment pas ; cet effet n'augmente pas de façon nette avec l'augmentation des doses.

1.5.5 - Flurothyl

Méthode

Les animaux ont reçu par voie i. v. 0,05 ml par 20 g de poids corporel, d'une solution à 1 % de flurothyl (Indoklon) dans du polyéthylèneglycol 400.

Le nombre d'animaux (sur 10) présentant des crises cloniques, des crises toniques, ou la mort, est noté.

L'apomorphine a été administrée i. p. 30 minutes avant le flurothyl.

Résultats

L'apomorphine n'a pas modifié dans nos conditions expérimentales, les crises convulsives provoquées chez la Souris par le flurothyl (tableau VII). Aucune signification particulière ne nous semble pouvoir être accordée aux variations observées dans la mortalité des animaux.

Apomorphine mg/kg	Nombre d'animaux présentant		Nombre de Morts
	Crise clonique	crise tonique	
0	10	10	5
0,25	10	9	1
0,5	10	10	3
1	10	10	5
2	10	10	2
4	10	10	1

Tableau VII - Influence de l'apomorphine sur les convulsions provoquées par le flurothyl chez la Souris.

L'apomorphine a été administrée par voie i.p. 30 minutes avant le flurothyl. 10 animaux par lot.

1. 5. 6 - Morphine

Méthode

Nous avons recherché une interaction avec l'hypermotilité provoquée par la morphine (64 mg/kg i.p. 30 minutes avant le début du test).

La motilité a été mesurée en actographe à cellules photo-électriques (19).

L'apomorphine a été administrée i.v. juste avant le début du test.

Résultats

L'apomorphine antagonise l'hypermotilité morphinique à très faible dose, puisque cet antagonisme est complet dès la dose de 0,06 mg/kg pendant les 5 premières minutes (fig. 15). Sur 30 minutes, l'antagonisme n'est complet qu'avec des doses de 0,5 et même 2 mg/kg, car il faut atteindre ces doses pour avoir une durée d'action de l'apomorphine de 30 minutes. Il est tendant de conclure de ces résultats, à une action antimorphinique de l'apomorphine. Cependant, aux doses d'apomorphine qui antagonisent la morphine, l'apomorphine seule provoque une diminution importante de la motilité. L'antagonisme observé peut donc résulter simplement d'une addition d'effets.

NOMBRE de RAYONS TRAVERSÉS

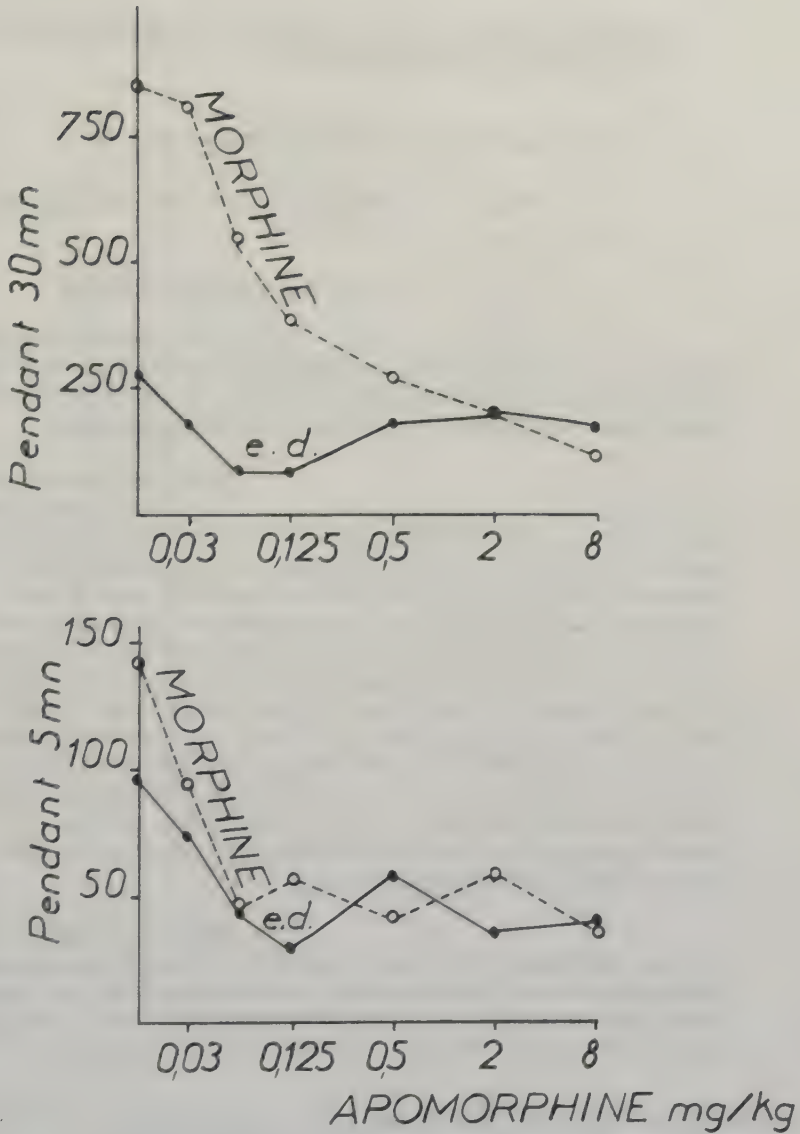


Fig. 15 - Influence de l'apomorphine sur l'hypermotilité provoquée par la morphine chez la Souris.

La morphine (64 mg/kg i.p.) a été administrée 30 minutes avant le début du test.

L'apomorphine a été administrée par voie i.v. 5 minutes avant le début du test. (10 animaux par lot).

1.6 - MODIFICATIONS PAR DIVERSES SUBSTANCES DES EFFETS DE L'APOMORPHINE.

1.6.1 - Mouvements stéréotypés chez le Rat.

1.6.1.1. - Substances entraînant une potentialisation.

1.6.1.1.1. - Amphétamine

L'amphétamine provoquant par elle-même des mouvements stéréotypés, nous avons recherché si les effets de l'amphétamine et de l'apomorphine s'additionnaient, se potentialisaient ou s'antagonisaient.

Dans un premier temps, nous avons établi la courbe dose-action de chacune des deux substances, seule et en présence d'une dose fixe de l'autre substance (fig. 16). Dans les 2 cas, le parallélisme des courbes évoque une addition d'effets. Sur la figure 17 nous avons représenté la cinétique des mouvements stéréotypés provoqués par l'apomorphine seule, l'amphétamine seule et l'association des deux. Lors de cette association, dans un premier temps, l'aspect clinique des animaux est celui d'animaux n'ayant reçu que de l'apomorphine, puis les léchements cessent et laissent place à des reniflements, des mouvements de tête, c'est-à-dire les mouvements stéréotypés que l'on voit habituellement avec l'amphétamine seule. On a l'impression que les stéréotypies à l'apomorphine et à l'amphétamine évoluent chacune pour leur propre compte.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié si les mouvements stéréotypés provoqués par l'amphétamine ou l'apomorphine, étaient modifiés par l'administration préalable de l'autre substance (fig. 18). Il n'existe pas d'interaction dans ces conditions expérimentales.

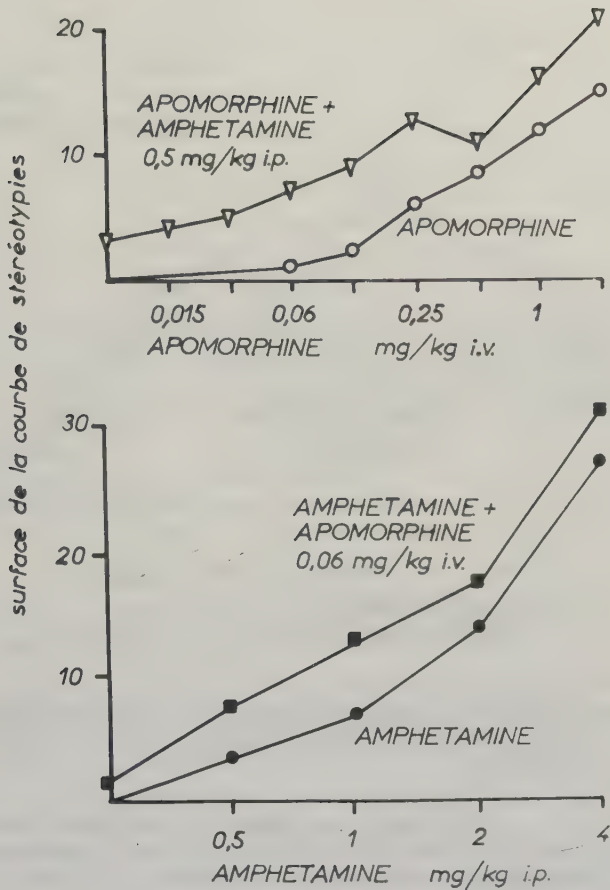


Fig. 16 - Mouvements stéréotypés provoqués par l'association apomorphine - amphétamine chez le Rat.

Les deux substances sont administrées en même temps.

La surface de la courbe de stéréotypies représente la somme des cotations (0 à 3) effectuées toutes les 10 minutes. (moyenne de 6 rats pour chaque lot).

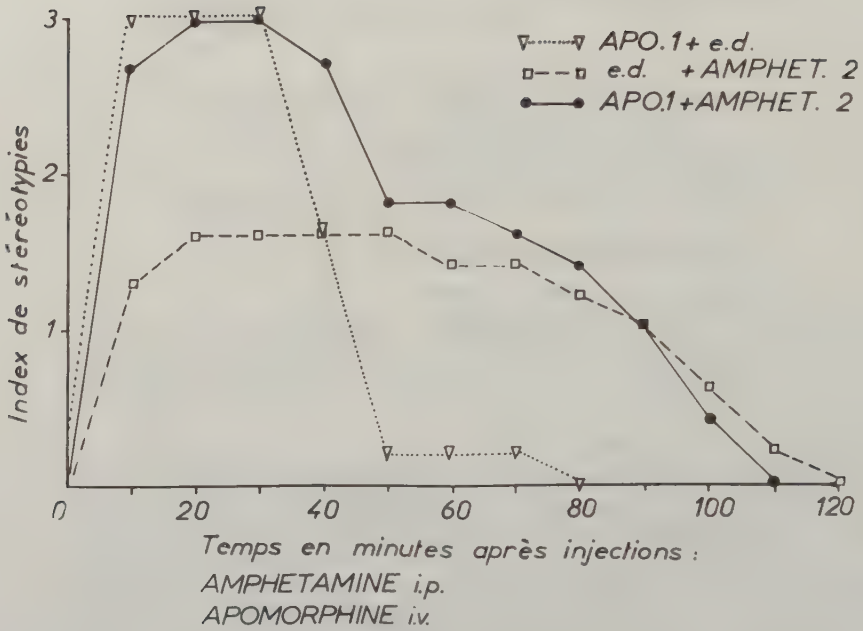


Fig. 17 - Cinétique des mouvements stéréotypés provoqués par l'apomorphine, l'amphétamine et leur association chez le Rat.

Les doses de substances sont exprimées en mg/kg. Pour l'étude de l'association, les deux substances ont été administrées en même temps. (moyenne de 6 rats pour chaque lot).

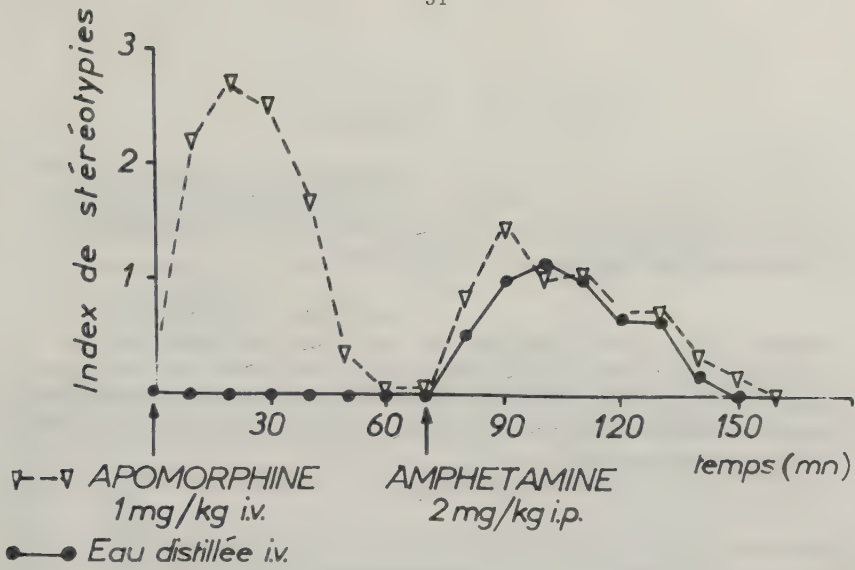
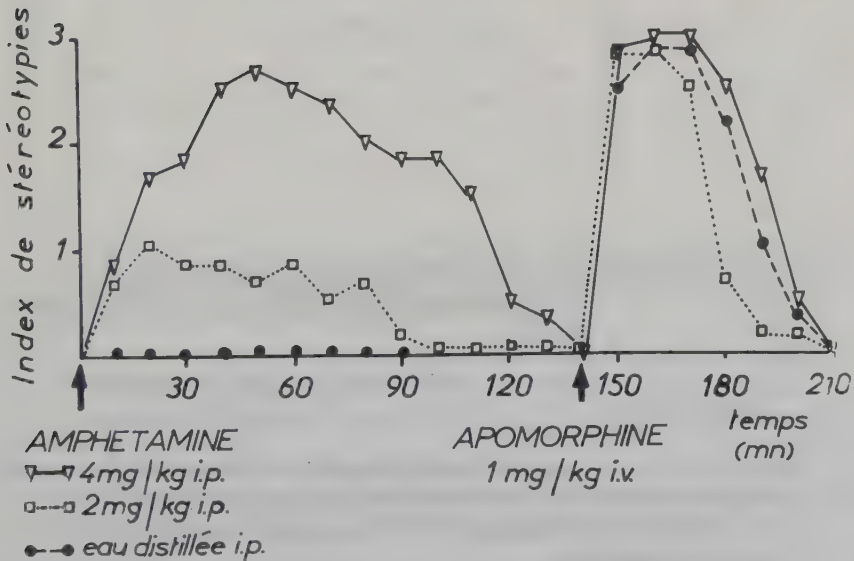


Fig. 18 - Mouvements stéréotypés provoqués par l'administration successive d'apomorphine et d'amphétamine chez le Rat.

La deuxième substance a été administrée lorsque les effets de la première étaient terminés, (moyenne de 6 animaux pour chaque lot).



1.6.1.1.2 - Piribédile

Piribédile ou ET 495 ou Trivas-tal. Les travaux de Corrodi et coll. (46) ont attiré l'attention sur les effets stimulants dipaminergiques de cette substance, d'abord proposée comme vasodilatateur.

Le piribédile provoque par lui-même, à partir de 32 mg/kg par voie i. p., des mouvements stéréotypés, d'intensité modérée mais persistant pendant plusieurs heures. Les résultats que nous avons obtenus avec l'association piribédile - apomorphine, sont en faveur d'une addition d'action (tableau VIII).

Piribédile mg/kg i. p.	Apomorphine mg/kg i. v.			
	0	0,06	0,25	2
0	0	1	8	16
2	0			14
4	0			14,5
8	0	1,5	10	13
16	0			15,5
32	6,5	3	20	15,5
64	18		24	36
128	27,5	22,5		32,5

Tableau VIII - Mouvements stéréotypés provoqués par l'association apomorphine - piribédile chez le Rat.

Les deux substances ont été administrées en même temps.

Les chiffres indiquent la surface de la courbe de stéréotypies, c'est-à-dire la somme des cotations (0 à 3) effectuées toutes les 10 minutes. (moyenne de 6 rats pour chaque lot).

1.6.1.1.3 - Réserpine

Un prétraitement par la réserpine (24 heures avant), déplace la courbe dose-action de l'apomorphine vers la gauche (fig. 19). La figure 20 montre la cinétique de cette potentialisation. Si la réserpine est administrée 30 minutes avant l'apomorphine, cette potentialisation n'apparaît pas. (Tableau IX).

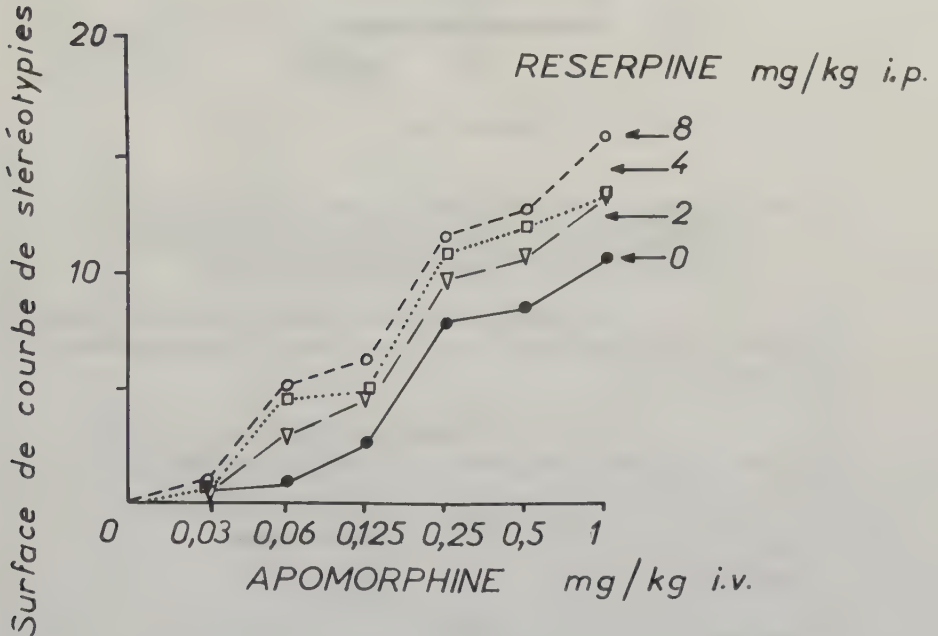


Fig. 19 - Influence d'un prétraitement par la réserpine (24 heures avant), sur les stéréotypies provoquées par l'apomorphine chez le Rat.

La réserpine a été administrée par voie i.p. 24 heures avant l'apomorphine. Les chiffres indiquent les doses de réserpine en mg/kg.

La surface de la courbe de stéréotypies représente la somme des cotations (0 à 3) effectuées toutes les 10 minutes. (moyenne de 6 rats pour chaque lot).

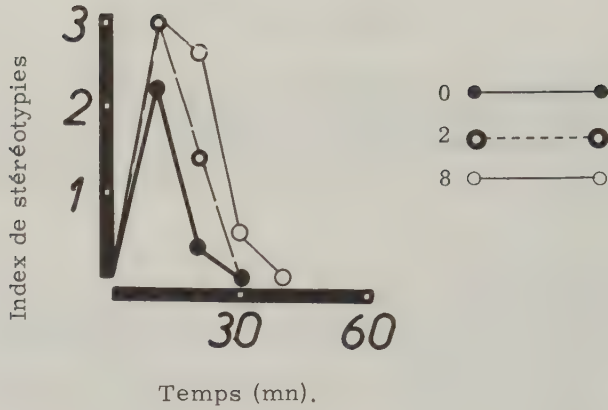


Fig. 20 - Influence d'un prétraitement par la réserpine (24 heures avant), sur la cinétique des stéréotypies provoquées par l'apomorphine chez le Rat.

La réserpine (doses en mg/kg sur les courbes) a été administrée par voie i.p. 24 heures avant l'apomorphine (0,125 mg/kg i.v.).

Les stéréotypies ont été cotées de 0 à 3 toutes les 10 minutes. (moyenne de 6 rats pour chaque lot).

Reserpine mg/kg	Apomorphine mg/kg i.v.	
	0,06	0,25
0	1	5
2	1	5,5
4	2	6
8	2,5	5

Tableau IX - Influence d'un prétraitement par la reserpine (30 minutes avant) sur les stéréotypies provoquées par l'apomorphine chez le Rat.

Les chiffres indiquent la surface de la courbe de stéréotypies, c'est-à-dire la somme des cotations (0 à 3) effectuées toutes les 10 minutes. (moyenne de 6 rats pour chaque lot).

1.6.1.1.4. Alpha méthyl p-tyrosine

L'alpha méthyl p-tyrosine diminue la synthèse des cathécholamines en inhibant la tyrosine hydroxylase. Elle potentialise les effets d'une faible dose d'apomorphine (0,125 mg/kg) lorsqu'elle est administrée 150 minutes avant celle-ci. Administrée 24 heures avant, elle ne potentialise pas les effets de l'apomorphine. (Tableau X)

Alpha méthyl p. tyrosine mg/kg i.p.	Apomorphine mg/kg		
	0,125	0,25	1
0	2,5	4,5	7
4	5	5	
8	4,5	5,5	
16	4,5	4,5	
32	5	4,5	
64	4	6	7
128	3	6,5	
0	3	6,5	
64	2,5	6,5	
128	2,5	6,5	

Tableau X - Influence d'un prétraitement par l'alpha méthyl p. tyrosine sur les stéréotypies provoquées par l'apomorphine chez le Rat.

L'alpha méthyl p. tyrosine a été administrée 150 minutes (tableau supérieur) ou 24 heures (tableau inférieur) avant l'apomorphine.

Les chiffres indiquent la surface de la courbe de stéréotypies, c'est-à-dire la somme des cotations (0 à 3) effectuées toutes les 10 minutes. (moyenne de 6 rats pour chaque lot).

1.6.1.1.5 - Bases xanthiques

Les trois bases xanthiques que nous avons étudié (caféine, théophylline et théobromine) ne provoquent pas administrées seules, de mouvements stéréotypés ; les rats sont plus longtemps éveillés que les témoins et explorent leur boîte pendant longtemps, mais de façon non stéréotypée.

Nous avons observé une potentialisation nette des effets de l'apomorphine avec la caféine et la théophylline, beaucoup moins importante avec la théobromine (tableau XI). De plus (fig. 21) la diminution de l'action lors de l'augmentation des doses de caféine, déjà décrite sur d'autres rats (185) a été retrouvée ici.

mg/kg i.p.	Apomorphine mg/kg i.v.			
	0,06	0,125	0,25	0,5
eau distillée	1	2		9,5
caféine 16	5,5	5,5		10,5
32	5,5	8		12,5
64	4	4,5		11
128	1	2		13
eau distillée	3,5		7,5	11
théophylline 16	8		10	16
théobromine 16	4		8	12,5

Tableau XI - Influence d'un prétraitement par trois bases xanthiques, sur les stéréotypies provoquées par l'apomorphine chez le Rat.

Les 3 substances étudiées ont été administrées 30 minutes avant l'apomorphine.

Les chiffres indiquent la surface de la courbe de stéréotypies, c'est-à-dire la somme des cotations (0 à 3) effectuées toutes les 10 minutes. (moyenne de 6 rats pour chaque lot).

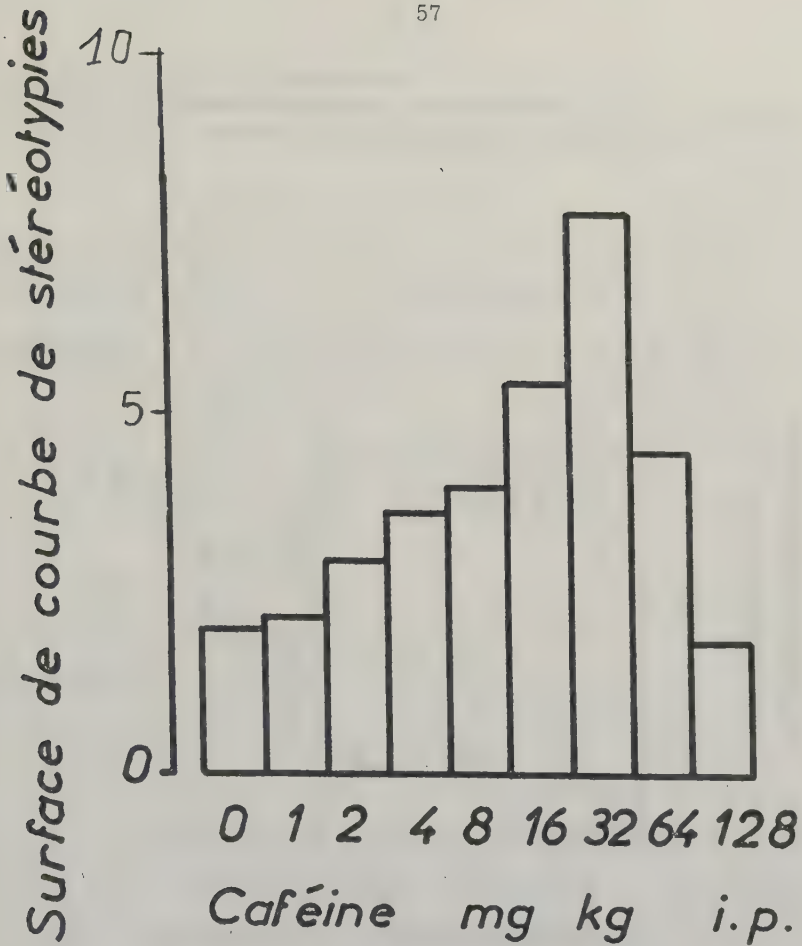


Fig. 21 - Influence d'un prétraitement par la caféine, sur les stéréotypies provoquées par l'apomorphine chez le Rat.

La caféine a été administrée 30 minutes avant l'apomorphine (0,125 mg/kg i.v.).

La surface de la courbe de stéréotypies représente la somme des cotations (0 à 3) effectuées toutes les 10 minutes. (moyenne de 6 rats pour chaque lot).

1.6.1.1.6 - Anti-histaminiques

Nous avons étudié 2 anti-histaminiques, la diphénhydramine et la prométhazine. Les 2 substances ont été administrées par voie i.p. 30 minutes avant l'apomorphine

Nous avons observé avec ces 2 substances, une potentialisation nette des effets de l'apomorphine mais seulement avec les doses les plus élevées (Tableau XII et fig. 22).

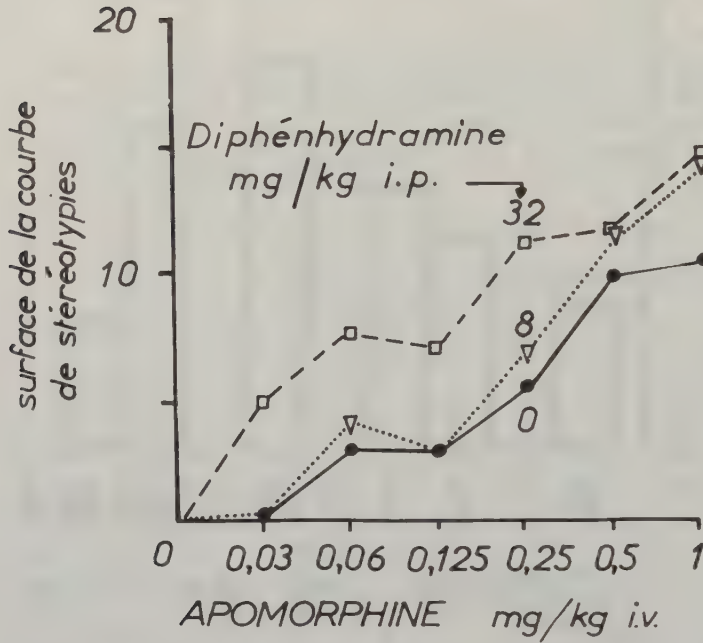


Fig. 22 - Influence d'un prétraitement par la diphenhydramine sur les stéréotypies provoquées par l'apomorphine chez le Rat.

La diphenhydramine a été administrée 30 minutes avant l'apomorphine. La surface de la courbe de stéréotypies représente la somme des cotations (0 à 3) effectuées toutes les 10 minutes. (moyenne de 6 rats pour chaque lot).

Diphénhydramine mg/kg i.p.	Apomorphine mg/kg i.v.					
	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	I
0	0	3	3	5	9,5	10,5
4	0	3	3,5	7	12	12,5
8	0	4	3	6,5	11	14
16	1	5	4	8	11	13,5
32	4,5	7,5	7	11	11	14
Prométhazine mg/kg i.p.						
0				6		
8				7		
16				9		

Tableau XII - Influence d'un prétraitement par la diphénhydramine et la prométhazine sur les stéréotypies provoquées par l'apomorphine chez le Rat.

Les 2 substances ont été administrées 30 minutes avant l'apomorphine.

Les chiffres indiquent la surface de la courbe de stéréotypies, c'est-à-dire la somme des cotations effectuées toutes les 10 minutes. (moyenne de 6 rats pour chaque lot).

1.6.1.2. - Substances entraînant un antagonisme

1.6.1.2.1. - Neuroleptiques

L'antagonisme qu'exercent les neuroleptiques vis à vis des stéréotypies à l'apomorphine chez le Rat, a fait l'objet de nombreux travaux, et est classiquement apprécié lors de l'étude de tout neuroleptique. On peut se reporter pour les neuroleptiques ordinaires à (101) et pour les neuroleptiques à action prolongée à (159). Nous n'avons pas repris dans ce travail, d'études systématiques de cette interaction. On rappellera également ici, l'antagonisme vis à vis des stéréotypies provoquées par l'apomorphine, exercé par la bulbocapnine, analogue structural de l'apomorphine (190).

1.6.1.2.2. - Morphine

L'antagonisme observé avec la morphine (fig. 23) est complet, mais n'apparaît qu'à doses élevées.

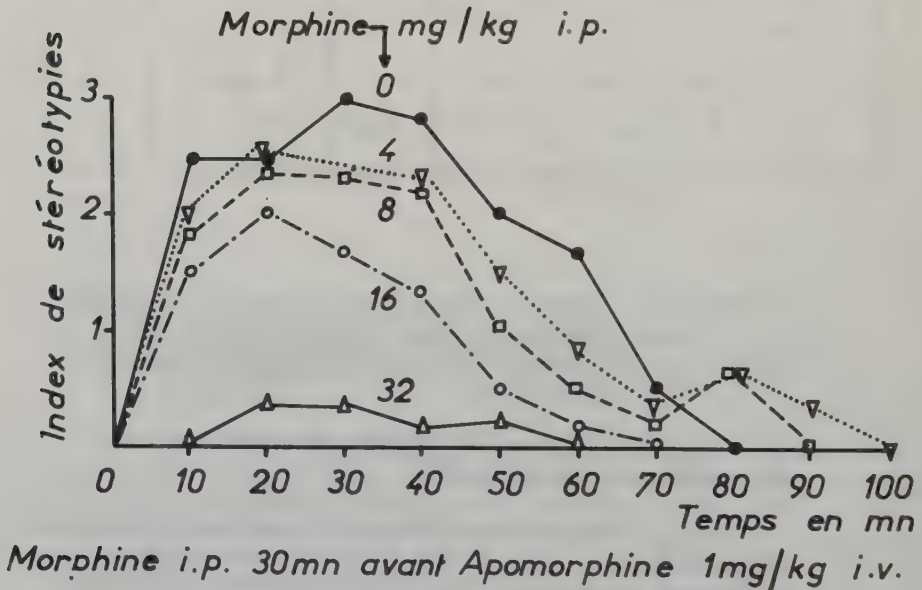


Fig. 23 - Influence d'un prétraitement par la morphine sur les stéréotypies provoquées par l'apomorphine chez le Rat.

Les mouvements stéréotypés sont cotés de 0 à 3. (moyenne de 6 rats pour chaque lot).

1.6.1.2.3. - Cholinergiques

Nous avons étudié 2 cholinergiques : l'un direct, la pilocarpine ; l'autre indirect l'ésérine. Nous avons observé avec les doses élevées de ces 2 substances, un antagonisme des stéréotypies provoquées par l'apomorphine. (tableau XIII). Les résultats que nous présentons ici sont préliminaires, l'activité centrale des cholinergiques faisant actuellement l'objet d'un travail dans le laboratoire.

Pilocarpine mg/kg s. c.	Apomorphine mg/kg i. v.
	0, 5
0	13
1	14, 5
2	13
4	11
8	5, 5
16	2
32	2, 5
64	1
Esérine mg/kg s. c.	
0	13, 5
0, 125	13
0, 25	10
0, 5	8, 5
1	4

Tableau XIII - Influence d'un prétraitement par 2 cholinergiques sur les stéréotypies provoquées par l'apomorphine chez le Rat.

Les 2 substances ont été administrées par voie s. c. 30 minutes avant l'apomorphine.

Les chiffres indiquent la surface de la courbe de stéréotypies, c'est-à-dire la somme des cotations (0 à 3) effectuées toutes les 10 minutes. (moyenne de 6 rats pour chaque lot).

1.6.1.3. - Substances n'entraînant pas de modifications.

Dans nos conditions expérimentales, nous n'avons pas observé de modifications des stéréotypies provoquées par l'apomorphine, sous l'influence des substances suivantes :

Psychotropes

Anxiolytiques : (Tableau XIV)

Benzodiazépine : Diazépam
Oxazépam
Lorazépam

Amobarbital

Antidépresseurs : (Tableau XV)

Tricycliques : Imipramine
Clomipramine
Desipramine

I.M.A.O. : Pargyline

Modificateurs de la synthèse des amines biogènes :
(Tableau XVI)

. Alpha méthyl DOPA
. Parachlorophénylalanine (p. C.P.A.)
. Diéthylthiocarbamate (D.D.T.C.)

Autres substances (Tableaux XVII et XVIII)

Amantadine
Clonidine
Indométacine
Méthysergide
Nalorphine
Nicotine
Papavérine
Phentolamine
Phénylbutazone
Proadifen (SKF 525 A)
Sulpiride

		Apomorphine mg/kg i.v.	
		0,25	1
Diazépam mg/kg i.p.	0		10,5
	1		11
	2		14
	4		16
	8		12
Oxazépam mg/kg i.p.	0		12,5
	0,5		13,5
	2		13
	8		11,5
	32		12
Lorazépam mg/kg i.p.	0		13,5
	0,5		13
	2		13,5
	8		10,5
	32		14,5
Amobarbital	0	10	
	16	10	
	32	9	

Tableau XIV - Influence d'un prétraitement par trois benzodiazépines et l'amobarbital sur les stéréotypies provoquées par l'apomorphine chez le Rat.

Les 4 substances ont été administrées 30 minutes avant l'apomorphine.

Les chiffres représentent la surface de la courbe de stéréotypies, c'est-à-dire la somme des cotations (0 à 3) effectuées toutes les 10 minutes. (moyenne de 6 rats pour chaque lot)

		Apomorphine mg/kg i.v.				
		0,125	0,25	0,5	1	2
Imipramine mg/kg i.p.	0	3	5	12	10,5	13,5
	1	3	6,5	11,5	11	14
	2	3,5	6,5	10	11	13
	4	3,5	6,5	10	9,5	13,5
	8	4,5	5	9,5	11,5	13
	16	4	5	10,5	11	15
Clomipramine mg/kg i.p.	0		6			
	0,25		6			
	1		6			
	4		6			
	8		7			
Desipramine mg/kg i.p.	0				10	
	1				9	
	2				11	
	4				12	
	8				11	
Pargyline mg/kg v.o.	0	2	5			
	32	3	6			
	64	3	6			
	128	2,5	6			

Tableau XV - Influence d'un prétraitement par les antidépresseurs (tricycliques et I.M.A.O.) sur les stéréotypies provoquées par l'apomorphine chez le Rat.

Les antidépresseurs tricycliques ont été administrés i.p. 30 minutes avant l'apomorphine; la pargyline par voie orale, 24 h avant. Les chiffres représentent la surface de la courbe de stéréotypies c'est-à-dire la somme des cotations (0 à 3) effectuées toutes les 10 mn. (moyenne de 6 rats pour chaque lot pour les tricycliques moyenne de 18 rats pour chaque lot pour la pargyline).

	Apomorphine mg/kg i.v.				
	0,25	0,5	A	1 B	C
Alpha méthyl DOPA mg/kg i.p.					
0			13,5	13,5	14
16			12	12	13
64			11	12	12
256			11,5	10	13
512				10,5	13
p. C.P.A. mg/kg i.p.					
0	5,5	8		15	
128		9,5			
256	7	8,5		14,5	
D.D.T.C. mg/kg i.p.					
0		7			
512		9,5			

Tableau XVI - Influence d'un prétraitement par l'alpha méthyl DOPA, la parachlorophénylalanine et le diéthylthiocarbamate sur les stéroétypies provoquées par l'apomorphine chez le Rat.

L'alpha méthyl DOPA a été administrée :

1 heure (colonne A), 3 heures (colonne B) ou 24 heures (colonne C) avant l'apomorphine.

La parachlorophénylalanine a été administrée trois fois aux mêmes animaux, 48 heures, 24 heures et 1 heure avant l'apomorphine.

Le diéthylthiocarbamate a été administré 3 heures avant l'apomorphine.

Les chiffres représentent la surface de la courbe de stéréotypies c'est-à-dire la somme des cotations (0 à 3) effectuées toutes les 10 minutes.

(moyenne de 6 animaux pour chaque lot).

		Apomorphine mg/kg i.v.		
		0,25	0,5	1
Amantadine	0		10	
	4		10,5	
	16		8	
Clonidine	0	7		
	0,03	6		
	0,125	5,5		
	0,25	8		
	0,5	6		
	2	7,5		
Indométacine	0		10	
	1		9	
	2		9	
	4		11	
Méthysergide	0	5		
	16	6		
	64	6		
Nalorphine	0			13,5
	4			12
	8			12,5
	16			12,5
	32			12,5

Tableau XVII - Influence d'un prétraitement par diverses substances, sur les stéréotypies provoquées par l'apomorphine chez le Rat.

Toutes les substances ont été administrées 30 minutes avant l'apomorphine.

Les chiffres indiquent la surface de la courbe de stéréotypies, c'est-à-dire la somme des cotations (0 à 3) effectuées toutes les 10 minutes.

(moyenne de 6 rats pour chaque lot)

		Apomorphine mg/kg i.v.		
		0,25	0,5	1
Nicotine	0		8	
	0,06		8	
	0,25		9,5	
	1		8	
Papavérine	0			11
	2			10
	8			10,5
	32			9
Phentolamine	0	5,5	10,5	14
	2	7,5	10	12
	4	6	12	11
	8	7	11,5	11
	16	9	9,5	14,5
Phénylbutazone	0		10	
	64		10	
	128		9	
Proadifen	0	5		18,5
	75	8		19,5
Sulpiride	0			14
	4			13
	16			16
	32			13
	64			11,5

Tableau XVIII - Influence d'un prétraitement par diverses substances sur les stéréotypies provoquées par l'apomorphine chez le Rat.

Toutes les substances ont été administrées 30 minutes avant l'apomorphine, sauf le proadifen (180 minutes).

Les chiffres représentent la surface de la courbe de stéréotypies c'est-à-dire la somme des cotations (0 à 3) effectuées toutes les 10 minutes.

(moyenne de 6 rats pour chaque lot)

1.6.2 - Activité motrice chez le Rat

Nous avons étudié les effets d'un neuroleptique (l'halopéridol) d'un adrénolytique alpha (la phentolamine) et d'un adrénolytique bêta (le propranolol) sur l'augmentation d'activité motrice, en cages de petites dimensions, induite par l'apomorphine (fig. 24). L'halopéridol, sans action à la dose de 0,06 mg/kg antagonise complètement l'augmentation d'activité motrice à la dose de 0,125 mg/kg. L'halopéridol exerce un antagonisme vis à vis des stéréotypies à l'apomorphine à la même dose. Ceci est un argument en faveur de l'identité des 2 phénomènes.

La faible potentialisation des effets de l'apomorphine observée après phentolamine ou propranolol n'est pas significative, peut-être en raison de la dispersion des résultats.

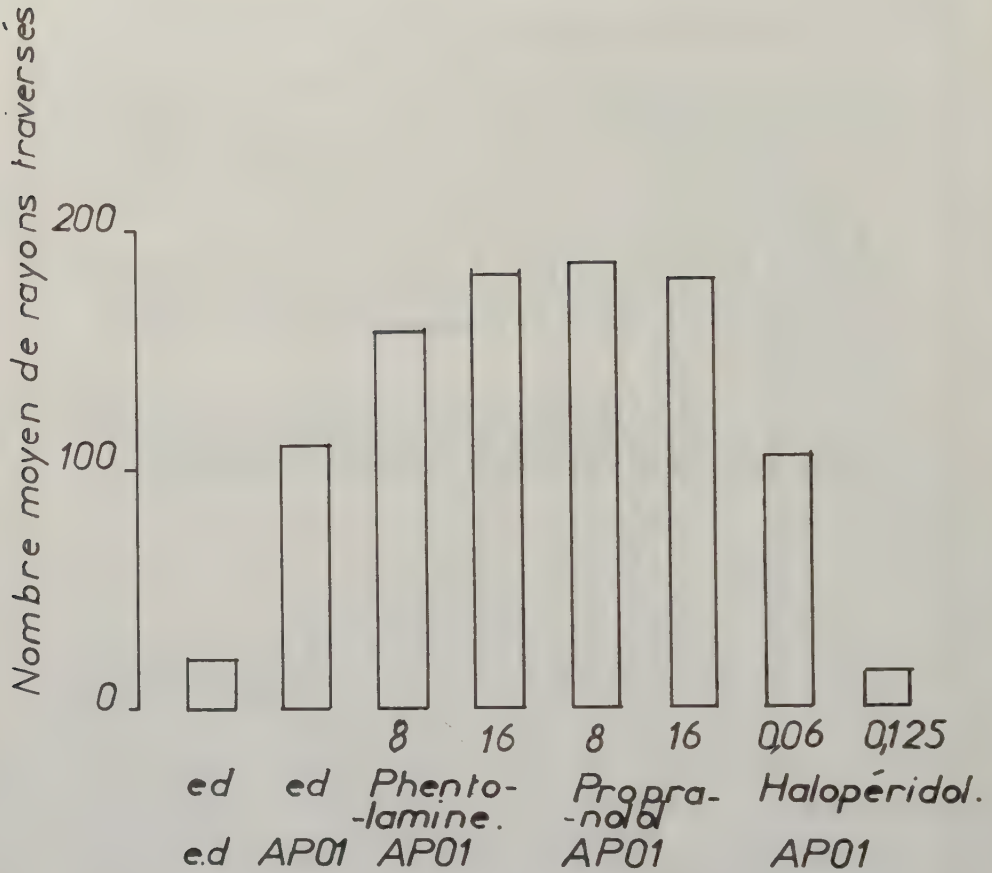


Fig. 24 - Inter-action de la phentolamine, du propranolol ou de l'halopéridol avec l'augmentation d'activité motrice provoquée par l'apomorphine chez le Rat placé dans une enceinte de petites dimensions.

Les 3 substances étudiées ont été administrées par voie i. p. 30 minutes avant le début du test ; l'apomorphine (1 mg/kg) par voie i. v. juste avant le test.

Les chiffres en bas des colonnes indiquent les doses en mg/kg.

Durée du test 30 minutes. 12 à 20 rats par lot.

1.6.3 - Agressivité chez le Rat

Senault ayant fait une étude détaillée de l'action de diverses substances sur ce comportement (183), nous n'avons pas étudié systématiquement ce point. Cependant, lors de la recherche d'un antagonisme de la réserpine, il nous avait semblé que les rats se battaient avec une violence inhabituelle. De plus nous avons montré que le prétraitement par la réserpine potentialise les stéréotypies provoquées par l'apomorphine (chap. 1.6.1.1.). Nous avons donc recherché les effets d'un prétraitement par la réserpine sur le comportement d'agressivité provoqué par l'apomorphine chez le Rat. Les conditions expérimentales sont celles décrites au chapitre 1.3.5.

Dans une première expérience (tableau XIX) les animaux ont reçu le 1er jour une injection i.v. d'apomorphine (1 mg/kg) et ont été observés. Le 2ème jour, on les a séparés en 2 groupes homogènes, en fonction de l'agressivité qu'ils avaient présentée la veille. Le 1er groupe a reçu de l'e.d., le 2ème de la réserpine (4 mg/kg). 4 heures après, tous les animaux ont reçu de l'apomorphine (1 mg/kg i.v.). Le 2ème jour le groupe ayant été traité à l'e.d. a présenté un comportement d'agressivité sensiblement identique à celui de la veille. Chez les animaux prétraités par la réserpine le 2ème jour, les combats ont été plus violents, plus brefs, plus vrais, moins stéréotypés, et ont cessé par la mort de l'un ou des deux animaux du couple. Nous avons observé 2 morts sur 14 chez les témoins et 10 morts sur 14 chez les animaux prétraités par la réserpine.

Nous avons renouvelé cette expérience mais sans sélection des animaux la veille. Nous avons retrouvé une potentialisation importante de l'agressivité, mais il n'y a eu des morts dans aucun des 2 groupes.

1.6.4 - Activité motrice chez la Souris

Un prétraitement par l'halopéridol ne modifie pas la diminution initiale de motilité ainsi que la remontée, induites par l'apomorphine. Par contre, ce traitement retarde significativement la redescende, en même temps que cliniquement il s'oppose aux mouvements stéréotypés de la sphère buccale (fig. 25).

1er jour		2ème jour	
	0		2
	0		0
	1		2
	1	e. d.	3 (2)
		+	
APO 1	2	APO 1	2
	3		3
	3		2
	0		3 (2)
	0		3 (1)
	1	Résérpine 4	1
APO 1	1	+	3 (2)
	2	APO 1	2 (1)
	2		3 (2)
	3		3 (2)

Tableau XIX - Influence d'un prétraitement par la résérpine sur le comportement d'agressivité induit par l'apomorphine chez le Rat.

Pour chaque couple l'agressivité est cotée de la façon suivante :

- 0 : Absence de combat
- 1 : Combats intermittents peu violents
- 2 : Combats continuels peu violents ou intermittents et violents
- 3 : Combats continuels et violents

L'apomorphine (1 mg/kg) a été administrée par voie i.v., l'eau distillée et la résérpine (4 mg/kg) par voie i.p. 4 heures avant l'apomorphine. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de morts.

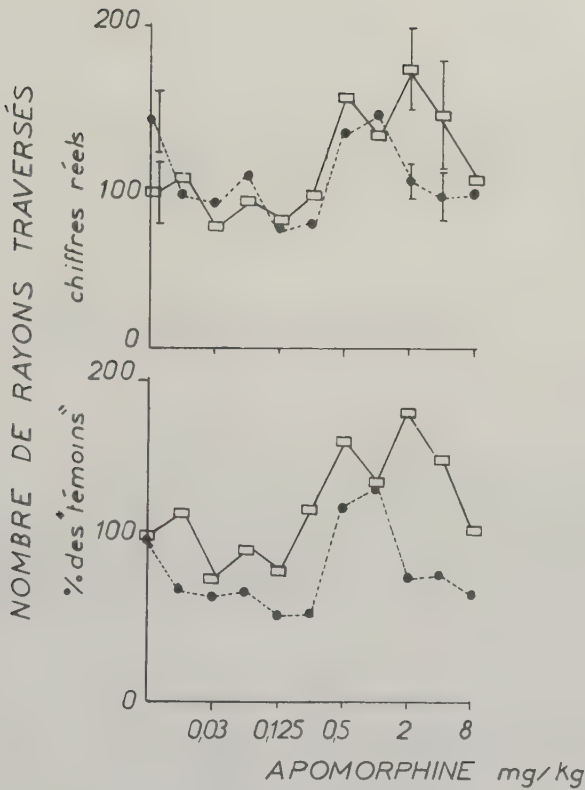


Fig. 25 - Influence d'un prétraitement par l'halopéridol sur les modifications de l'activité motrice provoquée par l'apomorphine chez la Souris.

L'halopéridol (0,125 mg/kg) a été administré par voie s.c. 30 minutes avant le début du test, l'apomorphine par voie i.v. juste avant le test.

Durée du test : 10 minutes.

La hauteur des barres verticales représente 4 Sm. On entend par "témoin", pour la courbe en pointillé les souris ayant reçu de l'e.d., pour la courbe en trait plein, les souris ayant reçu l'halopéridol.

10 à 30 souris par lot.

●-----● ed + apomorphine
 □-----□ halopéridol + apomorphine

2 - PLACE DES RESULTATS OBTENUS PARM LES DONNEES DE LA LITTERATURE

2-1 - COMPORTEMENTS INHABITUELS

2.1.1 - Mouvements stéréotypés

L'apomorphine a provoqué des mouvements stéréotypés chez toutes les espèces animales que nous avons étudiées : Rat, Souris, Cobaye, Hamster, Lapin, Poussin. Ceci est en accord avec la littérature puisque les mouvements stéréotypés ont été décrits par de très nombreux auteurs, chez des espèces animales très diverses :

Caille	(58)
Chat	(45, 149)
Chien	(75, 148, 166)
Cobaye	(41, 82, 195)
Lapin	(31, 95, 142)
Moineau	(58)
Mouton	(168)
Perroquet	(58)
Pigeon	(35, 58, 59, 60, 90, 111, 175, 224, 229)
Poussin	(150)
Rat	(76, 98, 118, 157, 163, 188, 209)
Singe	(138, 170)
Souris	(74, 80, 109, 136, 175, 206)

Les premières observations de mouvements stéréotypés après administration d'apomorphine semblent avoir été faites par Harnack (93) en 1874, puis par Amsler en 1923 (1). A la suite de l'apparition des neuroleptiques et de la proposition par Janssen de l'utilisation des mouvements stéréotypés provoqués par l'amphétamine et l'apomorphine chez le Rat pour l'étude de ces neuroleptiques, de nombreux auteurs ont étudié en détail ce comportement essentiellement chez le Rat (76, 98, 118, 157, 163, 188, 209).

Cliniquement, les mouvements stéréotypés observés, se présentent comme des comportements très simples, semblant peu intégrés. Chez les rongeurs, il s'agit essentiellement de mouvements de la sphère buccale (lèchements, rongements) et chez les oiseaux, de mouvements du bec ("pecking"). Chez les animaux plus élevés dans l'échelle animale, comme le Chien et le Singe, on observe des mouvements stéréotypés plus complexes, l'animal répétant constamment un comportement (déplacements par exemple) (67). Certains auteurs ont remarqué que les expériences antérieures de l'animal pouvaient modifier l'aspect des mouvements stéréotypés (138, 224).

L'intensité des mouvements stéréotypés n'est liée à la dose que dans une gamme de dose assez étroite, ceux-ci devenant rapidement maximum.

La durée, par contre, est proportionnelle à la dose. La cinétique des mouvements stéréotypés correspond chez la Souris, à celle des taux cérébraux d'apomorphine (109).

Pour certains auteurs, les mouvements stéréotypés peuvent être provoqués par l'apomorphine dès le plus jeune âge : 2ème jour après la naissance chez le Rat (116) et chez le Poussin (150). Chez le Rat nouveau-né et jusqu'au 20ème jour, les stéréotypies apparaissent plus vite et durent plus longtemps car il n'y aurait pas encore de glycuco-conjugaison (116), facteur important pour l'inactivation de l'apomorphine (107). Pour d'autres auteurs, les mouvements stéréotypés n'apparaîtraient pas avant le 12ème jour chez le Rat et, jusqu'à 3 semaines, seraient très variables d'un animal à l'autre et différents de ceux observés chez l'adulte (108).

Interactions avec les mouvements stéréotypés.

Nous avons essayé de résumer dans les tableaux XXa et XXb les interactions exercées par diverses substances d'activité pharmacologique connue, sur les stéréotypies provoquées par l'apomorphine. Dans la 2ème colonne, nous présentons nos résultats, dans la 3ème ceux de la littérature. Les résultats sont assez concordants dans l'ensemble, sauf dans 3 cas : la réserpine, les I.M.A.O., la morphine. Les facteurs responsables des discordances semblent être :

- Pour la réserpine : le temps d'administration par rapport à l'apomorphine (de 30 minutes à 24 heures) et la dose (de 1 à 15 mg/kg)
- Pour les I.M.A.O. : le temps d'administration avant l'apomorphine (30 minutes, 3 heures ou 24 heures)

Tableau XXa

Substances modifiant le fonctionnement des fibres catécholaminergiques		
L. Dopa		R (84)
α méthyl Dopa	=	= R (24, 69)
Amphétamine	+	
Amantadine	=	↘ R (54)
Piribédile	+	
Cocaïne		+ R (193)
α méthyl tyrosine	↗	= R (71) ↗ R (48, 69, 152, 200, 224)
I.M.A.O.	=	= R (69, 71) ↘ R (48, 217) ↗ S (74, 206)
Diéthylthiocarbamate	=	
Inhibiteurs de la COMT		↘ R (48) ↗ R (131, 139, 227)
Réserpine	↗	↗ R (48, 165, 200) ↗ S (206) ↘ S (74)
Tétrabénazine		↘ R (24)
Brétylium		↘ R (24)
Imipramine	=	↗ R (136, 175) ↗ S (206)
Clomipramine	=	
Désipramine	=	
Neuroleptiques		↘ R (24, 25, 26, 45, 60, 70, 101, 105, 123, 128, 141, 159, 175, 200, 206, 213, 220) ↘ P (150) ch (148, 166)
Bulbocapnine	→	↘ R (68, 190)
Clonidine	=	
Adrénolytiques alpha	=	= R (24) ou ↘ R (24)
Adrénolytiques bêta		= R (24, 189)
Substances modifiant le fonctionnement des fibres cholinergiques		
Arécoline		↘ R (50)
Pilocarpine	↘	↘ S (206)
Esérine	↘	↘ P (150)
Nicotine	=	
Anticholinergiques		+ R (134) ↗ S (206) ↗ P (150) = C (82) ↘ R (91)
Substances modifiant le fonctionnement des fibres sérotoninergiques		
Tryptophanne		= R (165)
Fenfluramine		↘ R (104, 130)
p. CPA	=	= R (71, 165)
Méthysergide	=	= R (165)

Tableau XXb

Psychotropes		
Psychoanaleptiques		
. Nooanaleptiques		
Amphétamine	+	
Fenfluramine		↘ R (104, 130)
Thymoanaleptiques		
Imipraminique	=	↗ R (136, 175) ↗ S (206)
I.M.A.O.	=	= R (69, 71) ↘ R (48, 217) ↗ S (74, 206)
Psychostimulant		
Caféine	↗	↗ S (206)
Théophylline	↗	
Théobromine	↗	
Psycholeptiques		
Neuroleptiques		
. ordinaires		↘ R (24, 45, 48, 60, 70, 101, 128, 141, 175, 200, 206, 213, 220)
Méthoclopramide		↘ R (26, 123)
. à action prolongée		R (25, 105, 159g)
Benzodiazepines	=	
Hypnotiques		
barbituriques	=	↗ S (206) ↘ P (150)
Psychodysleptiques		
Morphine	↘	↘ R (98) ↘ S (206) ↘ C (195) ↗ R (215) ↗ S (206)
Pethidine		
Nalorphine.	=	
Divers		
Antihistaminiques	↗	↗ S (206)
Indométacine	=	
Pentétrizol		↗ S (206)
Phénylbutazone	=	
Proadifen (SKF 525 A)	=	
Sulpiride	=	= R (106)
Xylazine		↘ R (191)

Interaction avec les mouvements stéréotypés provoqués par l'apomorphine.

1ère colonne : résultats personnels obtenus chez le Rat.

2ème colonne : résultats publiés dans la littérature chez le Rat : R ; Souris : S ; Cobaye : C ; Poulet = P ; Chien = Ch.

= Pas de modification ; + : Addition ; ↗ : Potentialisation ; ↘ : Antagonisme.

- Pour la morphine : les fortes doses administrées peu de temps avant l'apomorphine, exercent un antagonisme. Les faibles doses administrées en chronique semblent, par contre, potentialiser les stéréotypies (215).

2.1.2 - Redressements

Après administration d'apomorphine, les Souris se dressent contre les parois et restent ainsi immobiles (86). Ce comportement est antagonisé par les neuroleptiques, la bulbo-capnine, les cholinomimétiques, le fentanyl et le propranolol (86).

2.1.3 - "Cliff Jumping"

Un rat normal, placé sur une plate-forme, ne saute pas si celle-ci est suffisamment élevée. Après administration d'apomorphine, le rat saute quelle que soit la hauteur (225).

2-2 - ACTIVITE MOTRICE ET COMPORTEMENTS EXPLORATOIRES

Nous avons observé chez toutes les espèces animales étudiées, des mouvements stéréotypés, c'est-à-dire une activité motrice augmentée au niveau de la sphère buccale et de la tête. Par contre, si l'on entend par activité motrice, uniquement les déplacements, nous avons observé chez le Rat et la Souris, une action triphasique : diminution aux faibles doses, puis remontée, puis redescende aux doses les plus fortes (chap. 1.4.2.). Nous avons déjà discuté au chapitre 1.2. l'importance que nous attribuons aux conditions expérimentales. La plupart des auteurs ont décrit chez diverses espèces animales (Rat, 68, 87, 101, 121, 132, 209), Souris (80), Lapin (95), Mouton (168), Singe (170), Poussin (150) une augmentation de l'activité motrice sans qu'il soit possible de faire la part entre activité motrice stéréotypée ou non. Deux auteurs signalent une akinésie, chez la Souris (121) et le Poulet (150). Chez le Poussin, les doses de 0,125 mg/kg à 20 mg/kg s.c. provoquent une excitation (150). Chez le Poulet, il existe surtout une akinésie (150).

Dans un open field à deux compartiments, le 1er nu, le 2ème garni de nombreux objets, les rats ayant reçu de l'apomorphine (1 mg/kg i.p. 30 minutes avant le test) se maintiennent plus

longtemps que les rats témoins, dans le 2ème compartiment (35); ceci peut être interprété comme une augmentation de l'exploration. Les résultats que nous avons obtenus en open field chez le Rat (chap. 1.3.2.) et dans le test de la planche à trous chez la Souris (chap. 1.4.3.) sont au contraire en faveur d'une diminution importante de l'exploration, dès les faibles doses d'apomorphine.

Interactions avec les modifications d'activité motrice provoquées par l'apomorphine

Avec l'halopéridol, nous n'avons observé ni antagonisme, ni potentialisation de la diminution initiale de motilité (fig. 25); la remontée n'est pas antagonisée; elle se maintient pour des doses plus élevées, la redescende ne survenant qu'au-delà de ces doses. Le déplacement vers la droite de la dernière partie de la courbe suggère un antagonisme de type compétitif.

L'augmentation d'activité motrice lorsqu'elle est observée, peut être antagonisée par l'halopéridol, le pimozide (87, 132), le spiropéridol (87), la phénoxybenzamine (132) mais n'est pas modifiée par la réserpine (132). L'antagonisme observé avec l'halopéridol semble donc de type compétitif car si l'on augmente les doses d'apomorphine, il n'existe plus (132). Chez la Souris, les anticholinestérasiques antagonisent l'augmentation d'activité motrice (80).

2-3 - COMPORTEMENT D'AGRESSIVITE

Nous avons observé un comportement d'agressivité chez le Rat après administration d'apomorphine, même à doses faibles. Ceci a déjà été décrit par de nombreux auteurs (22, 66, 122, 130, 178) et a fait l'objet d'une étude approfondie par Senault (182, 184). Nous avons observé également ce comportement d'agressivité chez le Poussin, en accord avec le travail d'Osuide et coll. (160). Ce comportement a également été signalé chez le Singe (170). Chez le Rat, le comportement d'agressivité induit par l'apomorphine est majoré par lésion septale, diminué par lésion de l'amygdale ou de la substance noire (184).

Interactions avec le comportement d'agressivité

Nous avons observé une potentialisation de ce comportement chez le Rat prétraité 24 heures avant par la réserpine,

ce qui n'est pas en accord avec ce qu'a obtenu Senault (182). De nombreuses substances antagonisent ce comportement : chlorpromazine, acepromazine (182), halopéridol (130), morphine, atropine, chlordiazépoxyde, méprobamate, imipramine, hydroxyzine (182), fenfluramine (130). Les doses nécessaires sont souvent très élevées. Aucune interaction n'a été signalée avec l'amphétamine (182).

2-4 - COMPOTEMENTS DE FAIM, DE SOIF ET ACTIVITE SEXUELLE

Les comportements de faim (9, 112) et de soif (144) sont diminués par l'administration d'apomorphine ; ces deux effets sont antagonisés par le pimozone (9, 112, 144).

Le comportement sexuel est modifié après administration de 0,8 mg/kg d'apomorphine : diminution du nombre d'intromissions, sans modifications des autres paramètres (38).

2-5 - VOMISSEMENTS

Nous n'avons pas observé de vomissements chez les espèces animales que nous avons étudiées. Cet effet de l'apomorphine a été très utilisé pour étudier le mécanisme d'action des vomissements, et pour l'étude des neuroleptiques. En effet, dès la première publication sur la chlorpromazine par Courvoisier et coll. (53), l'attention a été attirée par l'antagonisme exercé vis à vis des vomissements provoqués par l'apomorphine chez le Chien. Nous ne nous attarderons pas sur cette action que nous avons volontairement écartée et qui a fait l'objet de très nombreux travaux (16, 28, 42, 52, 56, 60, 79, 100, 103, 114, 140, 145, 146, 166). L'antagonisme des vomissements provoqués par l'apomorphine a été utilisé pour l'étude des neuroleptiques ordinaires (16, 52, 79, 100, 145, 166) et à action prolongée (105, 114).

2-6 - TEMPERATURE RECTALE

Nous avons mis en évidence une hypothermie chez la Souris après administration d'apomorphine. Ceci a déjà été décrit par plusieurs auteurs (69, 88, 121, 176). Le Lapin répond par contre par une hyperthermie (95, 162).

L'hypothermie provoquée par l'apomorphine chez la Souris est antagonisée par les neuroleptiques (8, 121, 176), les anti-dépresseurs (121, 176), les adrénolytiques alpha et bêta, les anti-sérotonines, l'amphétamine, les IMAO, la bénactysine, l'atropine (121), le lysergamide (88).

2-7 - ANTAGONISME DES RESERPINIQUES

Résérpine

Nous avons observé avec l'apomorphine, un antagonisme de l'hypothermie et du ptosis provoqués par la résérpine chez le Rat et la Souris. De nombreux auteurs ont déjà recherché des interactions de l'apomorphine avec divers signes induits par la résérpine. Les résultats sont les suivants :

Antagonisme de :

- l'akinésie et de la catalepsie (4, 118, 171)
- la posture particulière des animaux ("hunched back") (118)

Absence d'antagonisme :

- du ptosis (118)
- des déconditionnements (57)

Tétrabenazine

L'apomorphine antagonise :

- . l'akinésie (38)
- . la diminution du comportement sexuel (38)
- . la diminution des conditionnements opérants (37) provoquée par la tétrabenazine.

Ro 4-1284

L'apomorphine antagonise la potentialisation de l'électrochoc provoquée par le Ro 4-1284 (198).

2-8 - ANTAGONISME DE LA CATALEPSIE EXPERIMENTALE

Nous avons observé un antagonisme de la catalepsie provoqué par la prochlorpérazine chez le Rat. Il semble que l'apomorphine puisse exercer cette action sur différents types de catalepsie :

- Neuroleptiques (52)
- Bulbocapnine (61)
- Alpha-méthyl tyrosine (151, 171)
- Electrochoc (210)
- Lésions bilatérales du faisceau médian du télencéphale au niveau subthalamique (73).

2-9 - DIVERS

Les réflexes conditionnés sont de façon générale, détériorés par l'administration d'apomorphine (36, 38, 57). Chez certains animaux cependant, on observe une augmentation du nombre de réponses (36) ; ceci peut être interprété comme le simple reflet d'une activité stéréotypée, coïncidant avec la tâche que l'animal doit effectuer.

Le comportement d'auto-stimulation est modifié par l'apomorphine ; augmenté par les doses faibles, il est diminué par les doses supérieures (169, 223).

L'électro-encéphalogramme est désynchronisé après administration d'apomorphine chez le Rat (219, 220), le Lapin (32) et le Poussin (150).

Après dégénérescence unilatérale de la voie nigro striée par la 6 hydroxy-dopamine, les rats qui reçoivent de l'apomorphine tournent vers le côté opposé à celui de la lésion (46, 211).

Les tremblements provoqués par destruction électrolytique bilatérale de la partie ventro médiale de la formation réticulée chez le Singe, sont antagonisés par l'apomorphine (216).

3 - DISCUSSION

3-1 - PROBLEMES NOSOGRAPHIQUES

3.1.1. - A quelle(s) classe(s) pharmacologique(s), peut-on rattacher l'apomorphine, par ses effets centraux ? Le spectre neuro-psycho-pharmacologique de l'apomorphine ne permet pas de la rattacher à une classe précise et unique de la classification de Delay. On peut tenter de la classer parmi 4 groupes de psychotropes (nooanaleptiques, thymoanaleptiques, psycholeptiques, psychodysleptiques) et on peut discuter son appartenance au groupe des anti-parkinsoniens. Nous avons résumé dans le tableau XXI les arguments "pour" et "contre" pour chaque classe.

Nooanaleptique ?

Parmi les arguments en faveur de ce classement, trois nous paraissent d'un poids particulier : stéréotypies, agressivité, action anorexigène. La diminution de l'activité motrice semble aller à l'encontre de cette hypothèse, mais il n'y a pas de sédation. De plus, deux arguments rendent difficilement acceptable l'assimilation aux nooanaleptiques : l'absence de toxicité particulière chez les Souris groupées, et l'absence d'activité anti-sommeil.

Thymoanaleptique ?

L'antagonisme de la réserpine et de la catalepsie est en faveur de ce classement, cependant la présence de signes comportementaux importants aux doses pour lesquelles on observe ces effets, modère ces arguments.

Psycholeptique ?

Mise à part l'hypothermie, aucun argument n'est réellement en faveur de ce classement : en effet, la diminution d'activité motrice et d'exploration ne correspond pas à une séda-

	"Pour"	"Contre"
Noonanaleptique	Mouvements stéréotypés Antagonisme des effets de la réserpine. Antagonisme de la catalepsie. Anorexigène Désynchronisation de l'E.E.G.	Diminution de l'activité motrice. Absence d'"action anti-sommeil". Absence de "toxicité de groupe". Hypothermie chez la Souris.
Thymoanaleptique	Antagonisme des effets de la réserpine Antagonisme de la catalepsie. Absence de "toxicité de groupe". Pas d'action anti-sommeil	Effets propres sur le comportement (stéréotypies, agressivité, etc...)
Psycholeptique	Diminution de l'activité motrice et de l'exploration hypothermie chez la Souris Déconditionnement.	Absence de potentialisation des neuroleptiques (et même antagonisme) et des hypnotiques. Stéréotypies. Agressivité Désynchronisation de l'E.E.G.
Psychodysleptique	Hyperréactivité aux stimuli. Hyperthermie chez le Lapin. Agressivité Stéréotypies "Cliff-Jumping"	
Anti-Parkinsonien	Antagonisme de la catalepsie Antagonisme des effets de la réserpine Antagonisme des tremblements lésionnels.	Absence d'antagonisme de l'oxotréphine. Effets propres sur le comportement. Doses qui antagonisent la catalepsie et les effets de la réserpine.

Tableau n° XXI

tion : l'altération des réflexes conditionnés peut s'expliquer par la présence des stéréotypies.

Psychodysleptique ?

Il est toujours difficile d'affirmer et même de prévoir une action psychodysleptique à partir de données chez l'Animal. Cependant, certains comportements peuvent être interprétés comme résultant d'un effet psychodysleptique :

- les stéréotypies surtout lorsqu'il s'agit de lèchements ou de mâchonnements évoquent des hallucinations alimentaires,
- l'agressivité subite entre les animaux, majorée par les stimuli extérieurs, surtout importante dans des enceintes de petites dimensions ; les animaux ne cherchent pas à se rencontrer pour se battre, mais se battent parce qu'ils se rencontrent,
- le "cliff jumping syndrome" semble correspondre à un défaut d'appréciation de l'environnement,
- la diminution de l'auto-stimulation (223) qui, selon Berlyne (15), correspond à "un comportement inadapté, résultat d'une hyperexcitation non physiologique avec blocage des comportements intégrés".

De plus, l'apomorphine entraîne une hyperthermie chez le Lapin, et ce signe semble commun à de nombreux hallucinogènes.

Antiparkinsonien ?

L'antagonisme exercé par l'apomorphine vis à vis de la catalepsie et des tremblements lésionnels est très en faveur d'une telle action. Cependant, l'importance des effets comportementaux qui existent aux doses actives sur ces tests, modère ces arguments et l'activité émétisante aurait posé des problèmes pour l'administration chez l'Homme.

Stimulant dopaminergique central ?

Nous venons de voir qu'il est difficile de rattacher l'apomorphine à un groupe connu, car elle possède des propriétés qui ne sont pas habituellement associées. L'association des propriétés suivantes :

- présence de mouvements stéréotypés
- diminution de l'activité motrice sans sédation
- hypothermie

- antagonisme de la catalepsie
- antagonisme des effets de la réserpine

détermine un profil qui ne correspond à aucun psychotrope, mais qui se rapproche de celui de la L. Dopa, surtout lorsqu'il y a un prétraitement par un inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (84), de l'amantadine, et il est inclus dans le spectre d'activité de l'amphétamine. En effet, avec de faibles doses d'amphétamine, on peut observer une diminution d'activité motrice et une hypothermie. Comme il est habituellement admis que toutes ces substances ont en commun de stimuler directement ou indirectement les récepteurs dopaminergiques, on peut penser que l'association de ces cinq propriétés définit le spectre des stimulants dopaminergiques centraux.

3.1.2 - Effets chez l'Homme

Dans le cadre de cette discussion nosographique, la connaissance des effets exercés par l'apomorphine chez l'Homme, va permettre de répondre à certains points d'interrogation.

L'action émétisante chez l'Homme de l'apomorphine administrée par voie parentérale, est connue depuis longtemps. Cet effet est utilisé dans le traitement d'intoxications par prise orale et dans le traitement aversif de l'alcoolisme, de certaines perversions sexuelles ou de toxicomanies (7, 120, 126).

Si l'on se réfère au dictionnaire vidal (218), l'apomorphine par voie sublinguale aurait d'autres indications: "Angoisse, anxiété, émotivité, insomnie". Il ne semble exister aucun élément permettant de justifier ces indications. Il est probable par ailleurs que peu de médecins utilisent l'apomorphine comme anxiolytique ou hypnotique.

L'activité antiparkinsonienne de l'apomorphine est connue depuis 1961: A cette date, Vernier et coll. (216) l'ont mise en évidence après administration par voie i.v., alors que Schwab et coll. ne trouvent pas d'activité par voie orale (180). Depuis, de nombreux auteurs ont montré son efficacité, surtout nette sur les tremblements et la rigidité. Cependant, son utilisation ne peut être recommandée en raison de ses effets secondaires et de sa durée d'action brève (29, 40, 51, 64, 196).

Des états dépressifs ont été observés après administrations répétées d'apomorphine (0,5 à 1 mg/kg s.c. 3 fois par jour pendant 15 jours) (89, 204). Ce mode d'administration a même été proposé pour créer des dépressions expérimentales chez l'Homme ... (204).

En résumé, l'apomorphine possède donc chez l'Homme, aux doses utilisées, une activité émétisante et anti-parkinsonienne. Les autres activités envisagées à partir des données chez l'Animal ne sont donc pas confirmées. Cependant, il n'est pas possible de les éliminer car l'activité émétisante empêche d'administrer des doses importantes, et c'est peut-être seulement à ces doses qu'apparaîtraient les activités envisagées.

3-2 - PROBLEMES PHARMACODYNAMIQUES

Dans un premier temps, nous discuterons les arguments en faveur d'une action de l'apomorphine sur l'un des systèmes mono-aminergiques (dopamine, noradrénaline, sérotonine). Nous tenterons ensuite de préciser si cette action est directe ou indirecte, puis nous envisagerons brièvement à quel(s) niveau(x) du système nerveux central ces effets s'exercent.

3.2.1 - L'apomorphine agit-elle par activation du système dopaminergique ?

De nombreux auteurs le pensent pour les raisons suivantes :

L'apomorphine a les mêmes effets que la dopamine, sur tous les modèles étudiés (2, 37, 69, 72, 164, 212), sauf sur les neurones isolés de *Hélix Aspersa* (228).

L'apomorphine provoque des modifications du métabolisme cérébral de la dopamine :

- . diminution du taux de dopamine (13)
- . diminution de la synthèse de dopamine (221)
- . retard à la disparition de la dopamine après blocage de sa synthèse (147)
- . diminution du turn over de la dopamine au niveau des noyaux striés (160).

Les substances dopaminolytiques antagonisent les effets de l'apomorphine

- . stéréotypies chez le Rat antagonisées par les neuroleptiques (24, 25, 26, 45, 48, 60, 70, 101, 105, 123, 128, 141, 159, 175, 200, 206, 213, 220) et la bulbo-capsine (68, 190).

- . Stéréotypies chez le Chien antagonisées par les neuroleptiques (148, 166)
- . Vomissements chez le Chien (16, 52, 79, 100, 145, 166)
- . Augmentation d'activité motrice (87, 132)
- . Agressivité (130, 184)
- . Anorexie, adipsie (9, 144)
- . Hypothermie chez la Souris (8, 121, 176)
- . Hyperthermie chez le Lapin (95)
- . Comportement rotationnel chez le Rat stria-tectomisé (212)
- . Retard de disparition de la dopamine après blocage de sa synthèse (147)
- . Seul élément discordant : le pimozide n'antagonise pas la mydriase provoquée par l'apomorphine chez le Lapin (95).

L'apomorphine antagonise des effets pouvant être attribués à une diminution du fonctionnement des fibres dopaminergiques.

- . Catalepsie provoquée par l' α méthyl tyrosine (151)
- . Symptômes provoqués par la réserpine (4, 57, 118, 171).

Les inhibiteurs du catabolisme de la dopamine potentialisent les effets de l'apomorphine.

Les inhibiteurs de la C.O.M.T. potentialisent les stéréotypies chez le Rat (131, 139, 227).

Cet ensemble de faits nous paraît permettre de conclure à un effet de type stimulant dopaminergique ; cependant, il faut signaler que la portée de certains de ces faits peut être atténuée :

- Les neuroleptiques et la bulbo-capnine sont considérés comme dépaminolytiques en partie car ils antagonisent l'apomorphine ...
- L'antagonisme des effets de l' α -méthyl-tyrosine et de la réserpine pourrait s'expliquer par d'autres voies que la dopamine.
- Certains ont expliqué la potentialisation par les I.C.O.M.T. de façon différente, l'apomorphine étant elle-même un substrat pour la C.O.M.T.

A côté de cette action par activation du système dopaminergique, certains effets de l'apomorphine peuvent-ils s'expliquer par d'autres mécanismes ?

3.2.2. - Le système noradrénergique est-il impliqué dans les effets de l'apomorphine ?

. L'apomorphine ne provoque pas les mêmes effets que la noradrénaline ; elle est sans effet sur le réflexe de flexion du Rat spinal, considéré comme un bon modèle noradrénergique.

. L'apomorphine provoque-t-elle des modifications du métabolisme de la noradrénaline ?

Elle ne modifie pas les taux de noradrénaline endogène (147).

Elle ne modifie pas (37) ou elle accélère (154) la disparition de la noradrénaline cérébrale après blocage de sa synthèse.

Elle accélère le turn over de la noradrénaline (221) mesuré à l'aide de précurseurs radio-actifs.

. Les substances adrénolytiques antagonisent-elles les effets de l'apomorphine ?

L'hypothermie chez la Souris est antagonisée par les adrénolytiques alpha et bêta (121).

Mais les stéréotypies ne sont pas modifiées par les adrénolytiques alpha (24) et bêta (24, 189).

Le diéthylldithiocarbamate qui diminue la synthèse de noradrénaline, ne modifie pas les stéréotypies (chap. 1.6.1.3.).

. L'apomorphine antagonise des effets pouvant être attribués à une diminution du fonctionnement des fibres noradrénergiques.

. Catalepsie provoquée par l' α méthyl-tyrosine (151, 171).

. Signes provoqués par la réserpine (4, 57, 118, 171).

. Les inhibiteurs du catabolisme de la noradrénaline potentialisent les effets de l'apomorphine.

Les I.C.Q.M.T. potentialisent les stéréotypies chez le Rat (131, 139, 227).

Au total, les arguments n'emportent pas la conviction ; les seuls arguments "positifs" peuvent être interprétés aussi bien en terme de stimulation dopaminergique que de stimulation noradrénergique.

3.2.3 - Le système sérotoninergique est-il impliqué dans les effets de l'apomorphine ?

L'apomorphine provoque-t-elle des modifications du métabolisme de la sérotonine ?

Selon les auteurs, après apomorphine, les taux de sérotonine sont :

- . augmentés (86)
- . inchangés (37, 199)
- . diminués (5, 13)

L'élimination de 5 H.I.A.A. est augmentée (86)
inchangée (118, 199)

Le turn over est augmenté (5).

Les substances modifiant la synthèse de sérotonine, modifient-elles les effets de l'apomorphine ?

Les stéréotypies ne sont pas modifiées par :

- . le tryptophane (165)
- . la p. C.P.A. (71, 165)
- . le méthysergide (165)

L'hypothermie chez la Souris est antagonisée par les anti-sérotonines (121), le lysergamide (88).

L'hyperthermie chez le Lapin est antagonisée par la p. C.P.A. ; cet antagonisme est supprimé par administration de 5 HTP et d'inhibiteur de décarboxylase d'acides aminés aromatiques (161).

En résumé, la plupart des effets de l'apomorphine, semblent liés à une stimulation dopaminergique. Cependant, en ce qui concerne les variations thermiques induites par l'apomorphine, le système sérotoninergique semble jouer également un rôle important, peut-être comme deuxième intermédiaire ; et une participation noradrénergique ne peut être écartée complètement. Il ne semble pas que l'apomorphine stimule directement les systèmes noradrénergiques ou sérotoninergiques ; mais on peut supposer que la stimulation par l'apomorphine du système dopaminergique,

active secondairement les systèmes noradrénergiques ou sérotoninergiques.

Si l'on considère désormais pour probable que l'apomorphine exerce ses effets par stimulation du système dopaminergique, quels sont les arguments en faveur d'une action directe ou indirecte.

3.2.4 - Arguments en faveur d'une stimulation directe des récepteurs dopaminergiques

. L'apomorphine diminue l'utilisation de la dopamine.

Elle retarde la disparition de la dopamine après blocage de sa synthèse (3, 4).

Elle diminue l'élimination de H.V.A. (83, 118, 164).

L'explication suivante est généralement avancée : il existe un feed-back négatif dans les neurones dopaminergiques. Puisque la diminution du taux de catécholamines après inhibition de la tyrosine hydroxylase est corrélée positivement avec l'activité dans les neurones catécholaminergiques, l'augmentation de stimulation d'un récepteur par l'apomorphine, diminue l'activité neuronale et retarde donc la disparition de la dopamine intra-neuronale.

. Les effets de l'apomorphine ne sont pas diminués après déplétion en catécholamines.

- Après réserpine : les stéréotypies sont augmentées (48, 165, 206 et chap. 1.6.1.1.).

l'augmentation d'activité motrice persiste (132, 209).

l'agressivité est potentialisée (chap. 1.6.3.) ou inchangée (183).

- Après α méthyl-tyrosine : les stéréotypies sont inchangées (71) ou augmentées (48, 69, 152, 200, 224).

l'augmentation d'activité motrice persiste (132, 209).

l'augmentation du "firing" des neurones de la substance noire et de la zone centrale du tegmentum du cerveau moyen du Rat, persiste (33).

- Après α méthyl-Dopa : les stéréotypies persistent (24, 69).

. Les effets de l'apomorphine ne sont pas potentialisés par les substances qui augmentent les taux cérébraux de catécholamines.

Après Dopa : les stéréotypies ne sont pas modifiées (94)

Après I.M.A.O. : les stéréotypies sont inchangées (69, 91) ou diminuées (48, 217)

l'augmentation d'activité motrice est inchangée (132).

. L'apomorphine antagonise les effets pouvant être attribués à la déplétion en catécholamine, sans augmenter son turn over.

- Antagonisme de la catalepsie provoquée par l' α -méthyl-tyrosine (151, 171) et des effets de la réserpine (4, 57, 118, 171) sans augmentation de l'utilisation de la dopamine (147, 160, 221).

- Restauration d'un conditionnement opérant déprimé par la tétrabenazine, sans restauration des taux cérébraux de dopamine, noradrénaline et sérotonine diminués par la tétrabenazine (37).

. Les effets de l'apomorphine ne sont pas supprimés après lésion de la fibre pré-synaptique.

Après 6 hydroxy-dopamine :

- les rats présentent sous l'influence de l'apomorphine un comportement "rotationnel" (46, 211).

- les stéréotypies provoquées par l'apomorphine persistent et sont modifiées cliniquement, mais elles sont toujours augmentées (97, 179, 211).

Après lésion du faisceau médian du télencéphale, les stéréotypies persistent (17).

Après lésion de la substance noire, les stéréotypies autres que les mâchonnements sont augmentées (11).

. Les effets de l'apomorphine ne sont pas sujets à tachyphylaxie, qu'il s'agisse des stéréotypies chez le Rat (63, 159) ou chez le Pigeon (60), ou de l'augmentation d'activité du nerf récurrent chez le Rat anesthésié (113).

3.2.5 - Arguments en faveur d'une action indirecte

L'apomorphine accélère la disparition de la noradrénaline après blocage de sa synthèse (154).

Les stéréotypies provoquées par l'apomorphine sont diminuées après diminution des catécholamines par blocage de leur synthèse (195) et par lésion de la fibre pré-synaptique (faisceau nigro strié (49), substance noire (50).

Les vomissements provoqués par l'apomorphine chez le Chien sont sujets à tachyphylaxie (63, 81).

Si l'on considère ces 3 arguments ; le premier concerne la noradrénaline, et l'effet observé peut donc être secondaire, au deuxième peuvent être opposées des expériences contraires ; le troisième concerne les vomissements chez le Chien, et Dresse (53) a suggéré deux étapes dans les vomissements provoqués par l'apomorphine. La 1ère étant la stimulation de récepteurs dopaminergiques (non soumise à tachyphylaxie, la seconde étant liée à une libération de médiateurs et étant donc elle, sujette à tachyphylaxie.

Il semble donc bien que la stimulation, en tous cas à l'intérieur du système dopaminergique, soit indépendante des fibres pré-synaptiques. Il est habituel de dire dans ce cas que la stimulation est directe, ce qui ne présume pas du mécanisme d'action.

Si l'on admet désormais que l'apomorphine exerce l'essentiel de ses effets par stimulation directe des récepteurs dopaminergiques, on est tenté d'établir des corrélations entre 3 ordres de faits :

- l'anatomie et la physiologie des voies dopaminergiques centrales.
- les sites au niveau desquels l'administration locale d'apomorphine entraîne ces effets,
- les structures dont l'intégrité est nécessaire pour que persiste tel ou tel effet de l'apomorphine.

Les résultats ne sont pas toujours concordants, et pour soutenir une hypothèse cohérente, il serait nécessaire de privilégier certaines expériences par rapport à d'autres, ce qui demande des connaissances très précises des techniques mises en oeuvre. N'ayant pas abordé ces problèmes au cours de notre travail, nous nous limiterons ici à énumérer les principaux résultats publiés dans ce domaine (tableaux XXII et XXIII).

Tableau XXII - Effets d'administration locale d'apomorphine dans le S.N.C.

. Partie dorsale du noyau caudé (Rat)	→	Stéréotypies (72)
. Partie ventrale du noyau caudé (Rat)	0	(72)
. Globus Pallidus (Rat)		Stéréotypies (72)
. Aire rostro médiale (Chat)		Stéréotypies (45)
. Structures subthalamiques (Chat)	0	(45)
. Substance noire (Chat)	0	(45)
. Striatum		tourne du côté opposé (212)

Tableau XXIII - Influence des diverses lésions cérébrales sur les effets de l'apomorphine administrée par voie générale

Noyau dorsal du Raphé	↘	mâchonnements (130)
	↘	agressivité (130)
Noyaux riches en dopamine		0 sur agressivité (130)
Substance noire	↘	stéréotypies (50)
	↘	mâchonnements (11)
	↘	stéréotypies autres que mâchonnements (11)
	↘	agressivité (184)
Fibres ascendantes dopaminergiques	↘	stéréotypies (49)
Pallidum	↘	stéréotypies (49)
Putamen		0 sur stéréotypies (49, 128)
Noyau caudé		0 sur stéréotypies (49, 128)
Tubercules olfactifs	↘	stéréotypies (49, 128)
Bulbes olfactifs		0 stéréotypies (128)
Septum	↘	agressivité (184)
Amygdale	↘	agressivité (184)
	↘	stéréotypies (49)

3-3 - PROBLEMES METHODOLOGIQUES

3.3.1 - Nécessité de l'observation des animaux pour l'interprétation des tests automatisés

Lors de l'étude des effets comportementaux de l'apomorphine, nous avons déjà discuté le problème de la variation des effets observés en fonction des conditions expérimentales (chap. 1.2.1.). Nous rappellerons seulement ici, l'importance qu'il faut accorder, non seulement aux conditions expérimentales, mais aussi à l'observation clinique des animaux pour l'interprétation des tests utilisés en psychopharmacologie. Un chiffre lu sur un compteur, ne peut être valablement interprété que si l'on a observé le comportement de l'animal pendant la durée du test : l'akinésie sans sédation provoquée chez la Souris par l'apomorphine en est un bon exemple.

3.3.2 - Choix des doses d'apomorphine pour des expériences d'autres disciplines

Ce travail peut aider les chercheurs d'autres disciplines à choisir les conditions les plus favorables à leurs expériences (voie d'administration, temps, dose) lorsqu'ils utilisent l'apomorphine, le plus souvent comme "outil" pour stimuler des récepteurs dopaminergiques. Cette utilisation poursuit en général l'un des deux buts suivants :

. Corréler un effet (biochimique ou neurophysiologique par exemple) avec l'action de l'apomorphine, considéré alors comme stimulant dopaminergique direct. Mais, il est bien difficile d'interpréter correctement une modification biochimique induite par l'apomorphine si l'on ignore le comportement des animaux au moment du prélèvement ou du sacrifice.

. Etudier le mécanisme d'une modification comportementale induite par l'apomorphine, et dans ce cas, il faut choisir les conditions expérimentales pour lesquelles cet effet (l'akinésie chez la Souris par exemple) est optimal ; ou mieux, étudier si il y a une corrélation entre l'intensité de la modification biochimique observée et l'intensité de l'effet comportemental.

3.3.3 - Utilisation de l'apomorphine comme réactif en psychopharmacologie

3.3.3.1 - Quel effet de l'apomorphine retenir ?

Actuellement, l'apomorphine est utilisée en psychopharmacologie dans deux buts :

- le tri préliminaire des substances psychotropes
- l'étude pharmacodynamique des neuroleptiques.

Pour le tri préliminaire, des tests simples, rapides, reproductibles et peu coûteux doivent être retenus. Ils doivent en outre avoir une spécificité adaptée au but recherché. Si l'on désire un test de tri des neuroleptiques, ce test doit (si possible) permettre de retenir tous les neuroleptiques et seulement les neuroleptiques. Si l'on désire au contraire un test plus large, il devra permettre de sélectionner le plus grand nombre possible de psychotropes.

Les stéréotypies chez le Rat représentent le modèle le plus utilisé. Il répond bien aux critères demandés à un test de tri. Sa sélectivité peut être appréciée sur le tableau XXIV. Ce comportement présente l'avantage d'avoir été déjà très bien étudié par de nombreux auteurs, et les interactions avec un grand nombre de substances ont déjà été publiées (chap. 2.1.1.). Il présente l'avantage, si les conditions expérimentales sont bien choisies, de pouvoir être augmenté ou diminué, ce qui permet d'emblée de séparer les substances retenues en deux classes bien distinctes : celles qui potentialisent les stéréotypies à l'apomorphine, et celles qui les antagonisent.

Tableau XXIV - Interactions avec les mouvements stéréotypés chez le Rat.

<u>Potentialisés par</u>	<u>Antagonisés par</u>
α méthyl p. tyrosine	neuroleptiques
résérpine	bulbocapnine
I. C. O. M. T.	morphine
thymoanaleptiques (?)	cholinergiques
anticholinergiques	fenfluramine
bases xanthiques	adrénolytiques alpha
anti-histaminiques	

Les stéréotypies chez la Souris sont plus difficiles à quantifier que chez le Rat ; c'est pourquoi beaucoup moins d'études ont été réalisées chez cet animal. La sélectivité semble identique à celle observée si l'on utilise le Rat.

Les stéréotypies chez les autres espèces animales n'ont pas été suffisamment étudiées pour que l'on puisse les proposer comme test pharmacologique.

L'agressivité chez le Rat représente un test très lourd à mettre en oeuvre, difficilement quantifiable et pas assez sélectif pour les études pharmacologiques ; elle est en effet diminuée par des groupes de substances très diverses : neuroleptiques, morphiniques, anticholinergiques, anti-dépresseurs, tranquillisants

L'hypothermie chez la Souris est un test simple, rapide, peu coûteux, mais il n'est interprétable que pour des substances dépourvues d'effets propres sur la température, ce qui est rare parmi les psychotropes ...

Les vomissements chez le Chien se prêtent mal aux études de tri préliminaire car il est coûteux et nécessite le maintien dans l'animalerie d'animaux encombrants. Par contre du fait de sa très grande sensibilité, il est souvent utilisé pour le deuxième stade, c'est-à-dire pour l'étude pharmacodynamique des neuroleptiques.

Les redressements provoqués par l'apomorphine proposés par Gouret (86) représentent un test simple, rapide et peu coûteux. Les substances qui antagonisent ce comportement (neuroleptiques, bulbocapnine, cholinergiques, fentanyl, yohimbine, propranolol) sont sensiblement les mêmes que celles qui antagonisent les stéréotypies chez le Rat. Par contre, ce test ne permet pas de retenir les substances qui augmentent les effets de l'apomorphine.

Au total, seuls 3 tests peuvent être retenus : les stéréotypies chez le Rat, les vomissements chez le Chien, les redressements chez la Souris. Les stéréotypies chez le Rat ont l'avantage d'apporter beaucoup de renseignements, puisque de nombreuses substances psychotropes inter-agissent avec elles, certaines les augmentant, d'autres les diminuant. De plus, c'est un test précis et pour lequel on dispose d'une grande expérience. Les vomissements chez le Chien représentent un test plus lourd qui permet de mettre en évidence l'activité de doses extrêmement faibles de neuroleptique, ce qui est utile dans certaines études de cinétique. Les redressements chez la Souris permettent un tri ra-

pide et bon marché des substances qui antagonisent l'apomorphine, avec, semble-t-il, une spécificité voisine de celle de l'antagonisme des stéréotypies chez le Rat ; mais on ne met pas en évidence les potentialisations, et le recul manque pour juger définitivement ce test.

3.3.3.2. - Conditions pratiques pour l'étude des modifications des stéréotypies induites par l'apomorphine chez le Rat.

Si l'on choisit comme test pharmacologique, l'interaction avec les mouvements stéréotypés provoqués par l'apomorphine chez le Rat, le travail présenté ici, peut aider à choisir les conditions expérimentales en fonction des exigences. Il nous semble que la dose de 0,5 mg/kg par voie s.c. convient assez bien aux études pharmacologiques. En effet, cette dose provoque des mouvements stéréotypés dont l'intensité et la durée d'action sont suffisamment reproductibles ; les antagonismes que l'on peut observer sont donc nets ; cependant, cette dose n'est pas trop élevée et permet la mise en évidence des substances qui augmentent les effets de l'apomorphine. L'étude de la variabilité des résultats obtenus d'un jour à l'autre, montre qu'il est nécessaire d'introduire dans chaque expérience un groupe "témoin".

L'absence de tachyphylaxie permet des administrations répétées aux mêmes animaux. Ceci permet de suivre les effets dans le temps d'un neuroleptique ; soit pendant quelques heures pour les neuroleptiques ordinaires, en répétant les injections dès cessation de l'effet de l'injection précédente ; soit pendant plusieurs jours pour les neuroleptiques à action prolongée en pratiquant des injections aux mêmes animaux, tous les jours au début, puis tous les 2 ou 3 jours (159).

4 - CONCLUSIONS GENERALES

A l'aide d'une méthodologie simple et couramment utilisée en psychopharmacologie, nous avons observé sous l'influence de l'apomorphine :

- Des mouvements stéréotypés chez toutes les espèces animales, que nous avons étudiées (Rat, Souris, Cobaye, Hamster, Lapin, Poussin). Chez le Rat, nous avons étudié les variations de ce comportement en fonction de la voie d'administration, de la dose et de la répétition des injections.

- Une augmentation de la réactivité aux stimuli chez ces mêmes espèces.

- Un comportement d'agressivité intraspécifique chez le Rat, le Hamster, le Poussin.

- Une diminution de l'activité motrice chez le Rat (open-field) et la Souris (actographe).

- Une absence de toxicité particulière chez les souris groupées.

- Une hypothermie.

- Un antagonisme des effets de la réserpine (Rat, Souris).

- Un antagonisme de la catalepsie provoquée par la prochlorpérazine (Rat).

- Une absence d'antagonisme des signes provoqués par l'oxotrémorine (Souris).

- Une absence d'antagonisme de la perte du réflexe de redressement provoqué par divers hypnotiques (Souris).

Nous avons étudié l'interaction de diverses substances avec certains effets provoqués par l'apomorphine :

Stéréotypies chez le Rat.

Nous avons observé :

- . une addition d'action avec :

- amphétamine
- piribédile ;
- . une potentialisation avec :
 - réserpine
 - α méthyl p. tyrosine
 - bases xanthiques
 - antihistaminiques :
- . un antagonisme avec :
 - neuroleptiques
 - morphine
 - cholinergiques.

Aucune modification avec :

- des psychotropes (anxiolytiques, antidépresseurs tricycliques et IMAO)
- des modificateurs de la synthèse des monoamines (α méthyl dopa, p.CPA, diéthylthiocarbamate)
- diverses autres substances (amantadine, clonidine, indométacine, méthysergide, nalorphine, nicotine, papavérine, phentolamine, phénylbutazone, proadifen, sulpiride).

Activité motrice chez le Rat.

L'augmentation d'activité motrice dans des boîtes de petites dimensions, observée après administration d'apomorphine, a été antagonisée par l'halopéridol, non modifiée par la phentolamine et le propranolol.

Agressivité chez le Rat.

Nous avons observé une potentialisation de ce comportement chez les animaux prétraités par la réserpine.

Activité motrice chez la Souris.

L'halopéridol a retardé l'apparition de la diminution d'activité motrice qui survient aux fortes doses.

Après avoir comparé nos résultats à ceux de la littérature, nous avons discuté :

Des problèmes nosographiques.

Le profil de l'apomorphine ne permet pas de ranger cette substance dans la classification de Delay. Par contre, l'existence des propriétés suivantes :

- présence de stéréotypies
- diminution de l'activité motrice sans sédation et avec hyperréactivité
- hypothermie
- antagonisme de la catalepsie
- antagonisme de la réserpine

se retrouvent avec l'amantadine, l'amphétamine et l'association L-Dopa + inhibiteur de la Dopa décarboxylase. Toutes ces substances possédant en commun la propriété de stimuler le système dopaminergique, nous avons suggéré de définir le profil des stimulants dopaminergiques centraux par l'association de ces propriétés.

Des problèmes pharmacodynamiques.

L'existence des arguments suivants :

- l'apomorphine a les mêmes effets que la dopamine,
- l'apomorphine provoque des modifications du métabolisme cérébral de la dopamine,
- les substances dopaminolytiques antagonisent les effets de l'apomorphine,
- l'apomorphine antagonise des effets pouvant être attribués à un déficit en dopamine cérébrale,
- les inhibiteurs du métabolisme de la dopamine potentialisent les effets de l'apomorphine,

permet de penser que l'apomorphine agit comme un stimulant dopaminergique.

Nous avons également discuté les arguments qui pourraient être avancés en faveur d'une stimulation des systèmes noradrénergique et sérotoninergique. Ces arguments sont moins nombreux et moins concordants.

Les faits suivants :

- l'apomorphine diminue l'utilisation de la dopamine,

- les effets de l'apomorphine ne sont pas diminués après déplétion en dopamine,
- les effets de l'apomorphine ne sont pas potentialisés par les substances qui augmentent les taux cérébraux de catécholamines,
- l'apomorphine antagonise des effets pouvant être attribués à un déficit en dopamine, sans augmenter son turn-over,
- les effets de l'apomorphine ne sont pas toujours supprimés après lésion de la fibre pré-synaptique,
- certains effets de l'apomorphine ne sont pas sujets à tachyphylaxie,

permettent d'avancer que la stimulation des récepteurs dopaminergiques est directe.

Des problèmes méthodologiques.

Nous avons rappelé, à propos de cette étude, l'importance qu'il faut attribuer en psychopharmacologie aux conditions expérimentales et à l'observation clinique des animaux.

Nous avons discuté l'intérêt que peut présenter ce travail pour des chercheurs de disciplines autres que la pharmacologie et utilisant l'apomorphine comme réactif pour stimuler les récepteurs dopaminergiques :

- choix rationnel de la dose, de la voie et du temps d'administration de l'apomorphine ;
- connaître les effets comportementaux qui existent dans les conditions expérimentales choisies, afin éventuellement d'en tenir compte pour l'interprétation des résultats.

Nous avons discuté, enfin, les avantages et les inconvénients pour le tri et l'étude pharmacologique des psychotropes, de l'utilisation de divers effets de l'apomorphine et nous avons conclu que l'utilisation des stéréotypies chez le Rat était le test qui apportait le plus de renseignements (dans les conditions expérimentales suivantes : 0,5 mg/kg par voie s.c., qui permettent de mettre en évidence des potentialisations et des antagonismes), alors que les vomissements chez le Chien étaient le test le plus sensible.

BIBLIOGRAPHIE

1 - AMSLER C. -

Beiträge Zur Pharmakologie des Gehirns.
Arch. exp. Path. Pharmac., 1923, 97, 1-14.

2 - ANDEN N.E. -

Physiology and pharmacology of the nigro neostriatal dopamine neurons.
Proc. 2nd Int. Cong. Neurogenetics, Montréal 1967, p. 265.

3 - ANDEN N.E., DAHLSTRÖM A., FUXE K., LARSEN K., OLSON L. and UNGERSTEDT U. -

Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon.
Acta Physiol. Scand. 1966, 67, 313-326.

4 - ANDEN N.E., RUBENSON A., FUXE K. and HÖKFELT T. -

Evidence for dopamine receptor stimulation by apomorphine.
J. Pharm. Pharmacol. 1967, 19, 627-629.

5 - BALAKLEEVSKY A.J. -

Comm. III Intern. Meet Int. Soc. Neurochem..
Budapest 1971. Cité par GRABOWSKA et al. 1973.

6 - BALLINGER C.M. -

Anti emetic effects : Controlled tests of antiemetic drugs in volunteers.
In Trifluoperazine : Further clinical and laboratory studies,
Mayer J.F. ed. Philadelphia, 1959.
Lea and Feliger, pp. 137-143.

7 - BARKER J.C. -

Behaviour therapy for transvestism. A comparison of pharmacological and electrical aversion techniques.
Brit. J. Psychiat., 1965, 111, 268-276.

- 8 - BARNETT, GOLSTEIN J. and TABBER R.I. -
Apomorphine-induced hypothermia in mice : a possible dopaminergic effect.
Arch. Int. Pharmacodyn. 1972, 198, 242-247.
- 9 - BARZAGHI F., GROPPETTI A., MANTEGAZZA P. and MÜLLER E.E. -
Reduction of food intake by apomorphine : a primozide-sensitive effect.
J. Pharm. Pharmacol. 1973, 25, 909-911.
- 10 - BAUM E., ETEVENON P., PIARROUX M.C., SIMON P. and BOISSIER J.R. -
Modifications comportementales et pharmacologiques obtenues chez le Rat après lésion bilatérale de la substance noire.
J. Pharmacol. (Paris) 1971, 2, 423-434.
- 11 - BAUM E., NORTH-DIEHL A., PIARROUX M.C., THENIN T.F. et BOISSIER J.R. -
Modifications biochimiques, histochimiques et pharmacologiques après lésion bilatérale des différentes parties de la substance noire chez le Rat.
J. Pharmacol. (Paris), 1972, 3, 477-486.
- 12 - BELEN'KII M.L., VITOLINYA M.A. and BAUMANIS E.A. -
Influence of apomorphine on the inactivation of adrenalin in the cat organism.
Bull. Exptl. Biol. Med. 1966, 61, 54-55.
- 13 - BENES V. and BENESOVA O. -
Experimental study in the mechanism of depressogenic action of apomorphine.
Com. VII congress CINP Prague 1970 (Abstracts, p. 34)
- 14 - BENESOVA O. and BENES V. -
Apomorphine and monoamines in the brain of Rats.
Activ. Nerv. sup. 1970, 12, 238-239.
- 15 - BERLYNE D.E. -
Conflict, arousal and curiosity.
New-York : Mc Graw-Hill Book Comp. 1960.
- 16 - BHARGAVA K.P. and CHANDRA O. -
Antiemetic activity of phenothiazines in relation to their chemical structure.
Brit. J. Pharmacol. 1963, 21, 436-440.

- 17 - BOISSIER J.R., ETEVENON P., PIARROUX M.C. and SIMON P. -
Effects of apomorphine and amphetamine in rats with a permanent catalepsy induced by diencephalic lesions.
Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol. 1971, 2, 829-836.
- 18 - BOISSIER J.R. et SIMON P. -
Un test simple pour l'étude quantitative de la catatonie provoquée chez le Rat par les neuroleptiques. Application à l'étude des anticatatoniques.
Thérapie 1963, 18, 1257-1277.
- 19 - BOISSIER J.R. et SIMON P. -
Action de la caféine sur la motilité spontanée de la Souris.
Arch. Int. Pharmacodyn. 1965, 158, 212-221.
- 20 - BOISSIER J.R. et SIMON P. -
Etude pharmacologique prévisionnelle d'une substance psychotrope.
Thérapie 1966, 21, 799-818.
- 21 - BOISSIER J.R. et SIMON P. -
Automatisation du test de la planche à trous.
Physiol. Behav. 1967, 2, 447-448.
- 22 - BOISSIER J.R. et SIMON P. -
Apport de la pharmacologie à la connaissance du mécanisme d'action des neuroleptiques.
In : Proc. Vth Int. colleg. Neuropsychopharmacol. pp. 283-292. Exc. Med. Found., Edit., 1967.
- 23 - BOISSIER J.R., SIMON P. and ARON C. -
A new method for rapid screening of minor tranquilizers in mice.
Europ. J. Pharmacol. 1968, 4, 145-151.
- 24 - BOISSIER J.R., SIMON P. et GIUDICELLI J.F. -
Effets centraux de quelques substances adréné et/ou sympatholytiques. III Ptosis cataleptique, antagonisme vis-à-vis de l'apomorphine et de l'amphétamine.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1968, 171, 68-80.
- 25 - BOISSIER J.R., SIMON P. et LWOFF J.M. -
Etude pharmacologique d'un neuroleptique à action prolongée : L'éthanthate de fluphenazine.
Med. Pharmacol. Exp. (Basel) 1966, 14, 435-442.

- 26 - BOISSIER J.R., SIMON P., LWOFF J.M. et FICHELE-PAGNY J. -
Action psycholeptique du métoclopramide.
C.R. Soc. Biol. (Paris) 1964, 158, 1859-1862.
- 27 - BOISSIER J.R., SIMON P., VILLENEUVE A. and LAROUSSE C. -
Flurothyl in mice : Seizure, post-convulsive behavior, and
interactions with psychotropic drugs.
Canad. J. Physiol. and Pharmacol. 1968, 46, 93-100.
- 28 - BORISON H.L. and WANG S.C. -
Physiology and pharmacology of vomiting.
Pharmacol. Rev. 1953, 5, 193-230.
- 29 - BRAHAM J., SAROVA-PINHAS I. and GOLDHAMMER Y. -
Apomorphine in Parkinsonian tremor.
Brit. Med. J. 1970, 3, 768-770.
- 30 - BRIZZEE K.R., NEAL L.M. and WILLIAMS P.M. -
The chemoreceptor trigger zone for emesis in the monkey.
Amer. J. Physiol. 1955, 180, 659-662.
- 31 - BRÜCKE F. Th. -
Beiträge Zur Pharmakologie des bulbo-capnins. Naunyn-
Schmiedeberg's.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 1935, 179, 504-523.
- 32 - BRÜCKE F. and STUMPF CH. -
The Pharmacology of "Arousal reactions"
In : Psychotropic drugs 1957
GARATTINI S. and GHETTI V. Ed. Elsevier Amsterdam pp. 319-
324.
- 33 - BUNNEY B.S., AGHAJANIAN G.K. and ROTH H. -
Amphetamine, L-DOPA and apomorphine : effects on activity
of rat dopaminergic neurons.
Fed. Proc. 1973, abst. 200.
- 34 - BURKMAN A.M. -
Biological activity of apomorphine fragments : Dissociation of
emetic and stereotypical effects.
Neuropharmacol. 1973, 12, 83-85.

- 35 - BURKMAN A.M., TYE A. and NELSON J.W. -
Antiemetics in the pigeon.
J. Amer. pharm. Ass. 1957, 46, 140-144.
- 36 - BUTCHER L.L. -
Effects of apomorphine on free operant avoidance behavior in the Rat.
Eur. J. Pharmacol. 1968, 3, 163-166.
- 37 - BUTCHER L. and ANDEN N.E. -
Effects of apomorphine and amphetamine on schedule-controlled behavior : reversal of tetrabenazine suppression and dopaminergic correlates.
Eur. J. Pharmacol. 1969, 6, 255-264.
- 38 - BUTCHER L.L., BUTCHER S.G. and LARSSON K. -
Effects of apomorphine, amphetamine, and nialamide in tetrabenazine-induced suppression of sexual behavior in the male rat.
Eur. J. Pharmacol. 1969, 7, 283-288.
- 39 - CARLSSON S.G. -
Effects of Apomorphine on exploration.
Physiol. Behav. 1972, 9, 127-129.
- 40 - CASTAIGNE P., LAPLANE D. and DORDAIN G. -
Clinical experimentation with apomorphine in Parkinson's disease.
Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol., 1971, 2, 154-158.
- 41 - CHANDRA O., DHAWAN K.N., SAXENA R.C. and GUPTA G.P. -
A study of the gawing response in the guinea pig.
Indian J. Physiol. Pharmacol. 1966, 10, 46-51.
- 42 - CHEN G. and ENSOR C.R. -
J. Pharmacol. exp. Ther., 1950, 98, 245.
- 43 - CHEN G. and ENSOR C.R. -
The influence of diphenhydramine-Hcl (Benadryl) on apomorphine induced emesis in dogs.
J. Pharmacol. (Kyoto) 1950, 98, 245-250.

- 44 - CHERMAT R. et SIMON P. -

Technique d'injection intraventriculo cerebrale chez le Rat éveillé.
(En préparation).

- 45 - COOLS A.R. -

The function of dopamine and its antagonism in the caudate nucleus of cats in relation to the stereotyped behaviour.
Arch. int. Pharmacodyn. 1971, 194, 259-269.

- 46 - CORRODI H., FARNEBO L.O., FUXE K., HAMBERGER B. and UNGERSTEDT U. -

ET 495 and brain catecholamine mechanisms : Evidence for stimulation of dopamine receptors.
Eur. J. Pharmacol., 1972, 20, 195-204.

- 47 - CORRODI H., FUXE K. and UNGERSTEDT U. -

Evidence for a new type of dopamine receptor stimulating agent.
J. Pharm. Pharmacol. 1971, 23, 989-991.

- 48 - COSTALL B. and NAYLOR R.J. -

On the mode of action of apomorphine.
Eur. J. Pharmacol. 1973, 21, 350-361.

- 49 - COSTALL B. and NAYLOR R.J. -

The role of telencephalic dopaminergic systems in the mediation of apomorphine-stereotyped behaviour.
Eur. J. Pharmacol. 1973, 24, 8-24.

- 50 - COSTALL B., NAYLOR R.J. and OLLEY J.E. -

The substantia nigra and stereotyped behaviour.
Eur. J. Pharmacol., 1972, 18, 95-106.

- 51 - COTZIAS G.C., PAPAVASILIOU P.S., FEHLING C., KAUFMAN B. and MENA I. -

Similarities between neurological effects of L-DOPA and of apomorphine.
New England J. Med. 1970, 282, 31-33.

- 52 - COURVOISIER S., DUCROT R. et JULOU J. -

Nouveaux aspects expérimentaux de l'activité centrale des dérivés de la phénothiazine.
In : Psychotropic drugs, pp. 373-391, Elsevier edit. Amsterdam 1957.

- 53 - COURVOISIER S., FOURNEL J., DUCROT R., KOLSKY M. et KOETSCHET P. -
Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de Chloro-3 (diméthylamino-3' propyl) - 10 phénothiazine (4560 R.P.).
Arch. Int. Pharmacodyn. 1953, 92, 305-360.
- 54 - COX B. and THA S.J. -
Effects of amantadine and L-DOPA on apomorphine and D-amphetamine-induced stereotyped behaviour in rats.
Eur. J. Pharmacol. 1973, 24, 96-100.
- 55 - DAVIES J.A. and REDFERN P.H. -
A note on the effect of amantadine on body temperature in mice.
J. Pharm. Pharmacol. 1973, 25, 705-707.
- 56 - DECKER W.J. -
In quest of emesis : fact, fable and fancy.
Clinical Toxicol. 1971, 4, 363-387.
- 57 - DE OLIVEIRA L. and GRAEFF F.G. -
Comparison between the effects of apomorphine and amphetamine on operant behavior.
Europ. J. Pharmacol. 1972, 18, 159-165.
- 58 - DESHPANDE V.R., SHARMA M.L., KHERDIKAR P.R. and GREWAL R.S. -
Some observations on pecking in pigeons.
Brit. J. Pharmacol. 1961, 17, 7-11.
- 59 - DHAWAN B.N. and SAXENA P.N. -
Apomorphine induced pecking in pigeon.
Brit. J. Pharmacol., 1960, 15, 285-289.
- 60 - DHAWAN B.N., SAXENA P.N. and GUPTA G.P. -
Antagonism of apomorphine-induced pecking in pigeons.
Brit. J. Pharmacol. 1961, 16, 137-145.
- 61 - DIVRY M. et EVRARD J. -
Recherches sur certaines substances antagonistes de la bulbo-copnine.
J. Belg. Neurol. Psychiat. 1934, 34, 506-523.

62 - DLABAC A. -

Brain monoamine in anti-apomorphine action of neuroleptics.
IV th Int. Congr. Pharmacol. Basel, 1969, Abst. p. 67.

63 - DRESSE A. and NIEMEGEREERS C. -

La stimulation par l'apomorphine de certains centres nerveux
est-elle sujette à tachyphylaxie ?
C.R. Soc. Biol. 1961, 155, 1713-1715.

64 - DUBY A., COTZIAS G.C., STECK A. and PAPAVALILIOU P.S. -

Apomorphine versus L-DOPA in parkinsonism.
Fed. Proc. 1971, 30, abst. 126.

65 - DU TOIT C.H. and CHRISTENSEN W.R. -

Environmental protection series (1948).
Report n° 126 Office of Quartermaster General Dept. of army
U.S.A.

66 - EICHELMAN B.S. and THOA N.B. -

The aggressive monoamines.
Biological Psychiatry 1973, 6, 143-164.

67 - ELLINWOOD E.H., SUDILOVSKY A. and NELSON L.M. -

Evolving behavior in the clinical and experimental amphetamine
(model) psychosis.
Am. J. Psychiatry 1973, 130, 1088-1093.

68 - ERNST A.M. -

Relation between the action of dopamine and apomorphine and
their o-methylated derivatives upon the c.n.s.
Psychopharmacol. (Berl.) 1965, 7, 391-399.

69 - ERNST A.M. -

Mode of action of apomorphine and dexamphetamine on gnawing
compulsion in rats.
Psychopharmacol. (Berl.) 1967, 10, 316-323.

70 - ERNST A.M. -

The role of biogenic amines in the extra-pyramidal system.
Acta Physiol. Pharmacol. Neerl. 1969, 15, 141-154.

71 - ERNST A.M. -

Relationship of the Central Effect of Dopamine on Gnawing Compulsion Syndrome in Rats and the Release of Serotonin.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1972, 199, 219-225.

72 - ERNST A.M. and SMELIK P.G. -

Site of action of dopamine and apomorphine on compulsive behavior in rats.
Experientia, 1966, 22, 837-838.

73 - ETEVENON P.R., SIMON P., GABILLY E. and BOISSIER J.R. -

Antagonism by apomorphine of the permanent catalepsy induced by bilateral diencephalic lesions in rats.
Res. Com. Chem. Pathol. Pharmacol., 1970, 1, 115-120.

74 - FEKETE M. and KURTI A.M. -

On the dopaminergic nature of the gnawing compulsion induced by apomorphine in mice.
J. Pharm. Pharmacol. 1970, 22, 377-379.

75 - FESER A. -

Die in neuester Zeit in Anwendung gekommenen Arzneimittel.
Z. prakt. Vet.-Wiss. 1873, 1, 302-306.

76 - FOG R. -

Stereotyped and non-stereotyped behavior in Rats induced by various stimulants drugs.
Psychopharmacol. (Berl.) 1969, 14, 299-304.

77 - FONTENAY M., LE CORNEC J., ZACZINSKA M., DEBARLE M., SIMON P. et BOISSIER J.R. -

Problèmes posés par l'utilisation de trois tests de comportement du rat pour l'étude des médicaments psychotropes.
J. Pharmacol. (Paris) 1970, 1, 243-254.

78 - FOSSET M.T. -

Les stéréotypies provoquées par la dexamphétamine chez le Rat.
Thèse Med., Paris, 1973.

79 - FREEDMAN D.X. and GIARMAN N.J. -

Apomorphine test for tranquillizing drugs: effect of dibenamine.
Science 1956, 124, 264-265.

80 - FROMMEL E. -

The cholinergic mechanism of psychomotive agitation in apomorphine injected mice.
Arch. Int. Pharmacodyn. 1965, 154, 231-234.

81 - FROMMEL E., FLEURY C. et VINCENT D. -

D'une nouvelle médication antiparkinsonienne : le (β -pipéridyl-N'-éthyl) - N-éthyl amino acétyl - 10 - phénothiazine ou B₁₀.
Arch. Int. Pharmacodyn. 1961, 134, 255-291.

82 - FROMMEL E., LEDEBUR I. and VAN SEYDOUX J. -

Is apomorphine vomiting action in man and dog equivalent to its chewing effect in guinea-pig ?
Arch. Int. Pharmacodyn. 1965, 154, 227-230.

83 - GOLDSTEIN M., FREEDMAN L.S., BACKSTROM T. -

The inhibition of catecholamine biosynthesis by apomorphine.
J. Pharm. Pharmacol. 1970, 22, 715-717.

84 - GOUJET M.A. -

Psychopharmacologie expérimentale de la L-Dopa.
Thèse Med., Paris, 1974.

85 - GOUJET M.A., SIMON P. et BOISSIER J.R. -

Profil psychopharmacologique de la L-Dopa.
J. Pharmacol. (Paris) en préparation.

86 - GOURET C. -

L'épreuve des redressements à l'apomorphine chez la Souris: son intérêt comme test de sélection des psychotropes.
J. Pharmacol. (Paris) 1973, 3, 341-352.

87 - GRABOWSKA M., ANTKIEWICZ L., MAJ J. and MICHALUK J. -

Apomorphine and central serotonin neurons.
Pol. J. Pharmacol. Pharm. 1973, 25, 29-39.

88 - GRABOWSKA M., MICHALUK J. and ANTKIEWICZ L. -

Possible involvement of brain serotonin in apomorphine-induced hypothermia.
Eur. J. Pharmacol. 1973, 23, 82-89.

- 89 - GUENSBERGER E., TESAROVA O., and MASARIK J. -

The emergence of depressive patterns in the apomorphine treatment of expansive patterns (en slovaque).

Lek. Obz. 1961, 10, 703-707.

- 90 - GUPTA G.P. and DHAWAN B.N. -

Blockade of apomorphine pecking with phenothiazine.

Psychopharmacol. (Berl.) 1965, 8, 120-130.

- 91 - HAAS M. und JANTOS W. -

Die Beeinflussung zentraler Wirkungsmechanismen durch Anticholinergica.

Arzn. Forsch 1969, 19, 54-62.

- 91bis - HACKMAN R., PENTIKAINEN P., NEUVONEN P.J. and VAPAATALO H. -

Inhibition of the apomorphine gnawing compulsion by amantadine. Experientia 1973, 29, 1524-1525.

- 92 - HADZOVIC S. and ERNST A.M. -

The effect of 5 HT and 5 HTP on extra-pyramidal function.

Eur. J. Pharmacol. 1969, 6, 90-95.

- 93 - HARNACK E. -

Über die Wirkungen des Apomorphines aus Säugethier und aus Frosch.

Arch. Exp. Path. Pharmacol. 1874, 2, 255-306. Cité par ERNST 1967.

- 94 - HERMAN Z.S. -

The effects of noradrenaline on rat's Behaviour.

Psychopharmacol. (Berl.) 1970, 16, 369-374.

- 95 - HILL H.F. and HORITA A. -

A pimozide-sensitive effect of apomorphine on body temperature of the rabbit.

J. Pharm. Pharmacol. 1972, 24, 490-491.

- 96 - IRWIN S. -

Drug screening and evaluative procedures.

Science, 1962, 136, 123-128.

- 97 - JALFRE M. and HAEFELY W. -

Effects of some centrally acting agents in rats after intraventricular injections of 6-hydroxydopamine. *In*: 6-Hydroxydopamine and Catecholamine Neurons, ed T. Malmfors and H. Thoenen (North Holland, Amsterdam), 1971, pp. 333-346.

- 98 - JANSSEN P.A.J., NIEMEGEREERS C.J.E. and JAGENEAU A.H.M. -

Apomorphine-antagonism in rats.
Arzn. Forsch 1960, 10, 1003-1005.

- 99 - JANSSEN P.A.J., NIEMEGEREERS C.J.E. and SCHELLEKENS K.H.L. -

Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptics drugs (major tranquillizers) from animal data ?
Part I : "Neuroleptic activity spectra" for rats.
Arzn Forsch, 1965, 15, 104-117.

- 100 - JANSSEN P.A.J., NIEMEGEREERS C.J.E. and SCHELLEKENS K.H.L. -

Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs from animal data ?
Part. II : "Neuroleptic activity spectra" for dogs.
Arzn Forsch 1965, 15, 1196-1206.

- 101 - JANSSEN P.A.J., NIEMEGEREERS C.J.E., SCHELLEKENS K.H.L. and LENAERTS F.M. -

Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs (Major tranquillizers) from animal data ?
Part IV : An improved experimental design for measuring the inhibitory effects of neuroleptic drugs on amphetamine or apomorphine-induced "Chewing" and "agitation" in rats.
Arzn Forsch 1967, 17, 841-854.

- 102 - JANSSEN P.A.J., NIEMEGEREERS C.J.E. et VERBRUGGEN F. -

A propos d'une méthode d'investigation de substances susceptibles de modifier le comportement agressif inné du rat blanc vis-à-vis de la souris blanche.
Psychopharmacol. (Berlin) 1962, 3, 114-123.

- 103 - JIMENEZ-VARGAS J., ASIRON M.Y., VOLTAS J. -

Mecanismo del vomito por apomorfina.
Rev. Esp. Fisiol. 66, 22, 173-183.

- 104 - JORI A., CECCHETTI G., GHEZZI D. and SAMANIN R. -

Biochemical and behavioral antagonism between fenfluramine and apomorphine in rats.
Europ. J. Pharmacol. (Sous Presse).

- 105 - JULOU L., BOURAT G., DUCROT R., FOURNEL J., GARRET C.
et MOTTET F. -

Corrélations entre les résultats des études pharmacologiques
et pharmacodynamiques dans le cas de quelques esters de la
pipotiazine.

Thérapie 1973, 28, 475-490.

- 106 - JUSTIN-BESANCON L., THOMINET M., LAVILLE M. et MARGARIT J. -

Constitution chimique et propriétés biologiques du sulpiride.
C.R. Acad. Sci (Paris) 1967, 265, 1253-1254.

- 107 - KAUL P.N., BROCHMANN-HANSEN E. and WAY E.L. -

Biological disposition of apomorphine IV. Isolation and charac-
terization of "bound" apomorphine.

J. Pharm. Sci. 1961, 50, 840-842.

- 108 - KELLOGG C. and LUNDBORG P. -

Ontogenic variations in responses to L-DOPA and monoamine
receptor-stimulating agents.

Psychopharmacol. (Berlin) 1972, 23, 187-200.

- 109 - KENT VAN TYLE W. and BURKMAN A.M. -

Disposition of apomorphine in mouse brain and its correlation
with stereotyped gnawing behavior.

Fed. Proc. 1972, 31, Abst. 311.

- 110 - KLEIN R.L., MILITELLO T.E. and BALLINGER C.M. -

Antiemetic effect of metoclopramide ; evaluation in humans.

Anesth. Analg. (Cleveland) 1968, 47, 259-264.

- 111 - KOSTER R. -

Comparative studies of emesis in pigeons and dogs.

J. Pharmacol. exp. Ther. 1957, 119, 406-417.

- 112 - KRUK Z.L. -

Dopamine and 5-hydroxytryptamine inhibit feeding in rats.

Nature New Biol. 1973, 14, 52-53.

- 113 - KUGA T. und ERDMANN W.D. -

Über die wirkung von Morphin und Apomorphin auf die respirato-
rische Glottisinnervation der Ratte.

Arch. Pharmak. Exp. Path. 1966, 255, 441-452.

- 114 - LAFFAN R.J., HIGH J.P. and BURKE J.C. -
The prolonged action of fluphenazine enanthate in oil after depot injection.
Int. J. Neurol. 1965, 1, 300-306.
- 115 - LAHTI R.A. -
Apomorphine antagonism of the elevation of homovanillic acid induced by antipsychotic drugs.
Life Sci., 1972, 11, 605-613.
- 116 - LAL S. and SOURKES T.L. -
Ontogeny of stereotyped behaviour induced by apomorphine and amphetamine in the rat.
Arch. int. Pharmacodyn. 1973, 202, 171-182.
- 117 - LAL S., SOURKES T.L. and FRIESEN H.G. -
Effect of apomorphine on human-growth-hormone secretion.
The Lancet 1972, 2, 661-662.
- 118 - LAL S., SOURKES T.L., MISSALA K. and BELENDIUK G. -
Effects of apomorphine and emetics alkaloids on central dopaminergic mechanisms in rats.
Eur. J. Pharmacol. 1972, 20, 71-79.
- 119 - LAMBERT P.A., COURVOISIER S. et JULOU L. -
Notes sur l'inactivité neuroleptique d'un dérivé phénothiazinique à propriété anti-apomorphine pure.
Psychopharmacol. (Berl.) 1961, 2, 209-213.
- 120 - LAMONTAGNE Y. -
L'approche comportementale dans le traitement de la dépendance aux médicaments.
Toxicomanies 1973, 6, 261-266.
- 121 - LAPIN I.P. and SAMSONOVA M.L. -
L'hypothermie induite par l'apomorphine chez la souris ; modification par les agents adrénergiques et sérotonergiques (en russe).
Farmakol. Toksikol. 1968, 31, 563-567.
- 122 - LAPIN I.P. and SAMSONOVA M.L. -
Différences interspèces dans les effets de l'apomorphine considérée comme un agent adrénergique (en russe).
Bjull. Eksp. Med. Biol. 1968, 66, 63-65.

- 123 - LAVILLE C. et MARGARIT J. -
Metoclopramide et épreuve à l'apomorphine chez le rat.
Sem. Ther. 1964, 40, 579-580.
- 124 - LETTVIN J. -
Cité par Mc Culloch 1955.
- 125 - LITCHFIELD J.T. and WILCOXON F. -
A simplified method of evaluating dose-effect experiments.
J. Pharmacol. 1949, 96, 99-113.
- 126 - CONAGHY N. -
Subjective and penile plethysmograph responses following
aversion-relief and apomorphine aversion therapy for homosexual
impulses.
Brit. J. Psychiat. 1969, 115, 723-30.
- 127 - Mc CULLOCH W.S. -
L'organisation fonctionnelle du système nerveux central en vue
du contrôle de la position et du mouvement. In : Les grandes
activités du lobe temporal, Masson Edit. Paris, 1955, pp. 279-
294.
- 128 - Mc KENZIE G.M. -
Role of the Tuberculum Olfactorium in Stereotyped Behaviour
Induced by Apomorphine in the Rat.
Psychopharmacol. (Berlin) 1972, 23, 212-219.
- 129 - Mc KENZIE G.M. -
Apomorphine-induced aggression : Characteristics, pharmaco-
logical intervention and site of action.
Psychopharmacology Bulletin, 1973, 9, 19-21.
- 130 - Mc KENZIE G.M., VIK K. and BOYER C.E. -
Selective blockade of apomorphine-induced aggression and
gnawing following fenfluramine or raphe-lesions in the rat.
Fed. Proc. 1973, abs. 203.
- 131 - Mc KENZIE G.M. and WHITE H.L. -
Evidence for the methylation of apomorphine by cathechol-o-
methyl-transferase in vivo and in vitro.
Bioch. Pharmacol. 1973, 22, 2329-2336.

- 132 - MAJ J., GRABOWSKA M. and GAJDA L. -
Effect of apomorphine on motility in rats.
Eur. J. Pharmacol. 1972, 17, 208-214.
- 133 - MAJ J., SOWINSKA H. and BARAN L. -
Effects of amantadine, amphetamine and apomorphine on the
locomotor activity in rats.
Life Sci., 1973, 12, 511-518.
- 134 - MALATRAY J. -
Contribution à l'étude chez l'animal, de quelques antiparkin-
sonniens anticholinergiques.
Thèse Dr Pharm., Paris, 1972.
- 135 - MATHIESSEN A. and WRIGHT R. -
Proc. Roy. Soc. 1869, 17, 455.
cité dans Traité de pharmacie chimique. Lebeau P. et Janot M.M.
1965, Masson ed. Paris.
- 136 - MENGE H.G. und BRAND U. -
Untersuchungen über die Stereotypien nach Amphetamin und
Apomorphin sowie deren pharmakologische Beeinflussung.
Psychopharmacol. 1971, 21, 212-228.
- 137 - MENON M.K., CLARK W.G. and AURES D. -
New dopamine receptor stimulant drug.
Experientia 1972, 28, 815.
- 138 - MILHAUD -
(Communication personnelle).
- 139 - MISSALA K., LAL S. and SOURKES T.L. -
O-Methylation of apomorphine and the metabolic prolongation
of apomorphine-induced stereotyped behaviour.
Eur. J. Pharmacol. 1973, 22, 54-58.
- 140 - MITCHELL L. -
Dimenhydrinate is diphenhydramine.
Science 1959, 112, 154/154.
- 141 - MORPURGO C. and THEOBALD W. -
Influence of antiparkinson drugs and amphetamine on some
pharmacological effects of phenothiazine derivatives used
as neuroleptics.

Psychopharmacol. (Berlin) 1964, 6, 178-191.

- 142 - MUCACEVIC G., STOETZER H. und WICK H. -

Pharmakologische Eigenschaften des Antihistaminarus 1-dimethyl amino-acethyl-2- α -pyridyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolizin.
Arzn.-Forsch 1965, 15, 613-618.

- 143 - NAHORSKI S.R., ROGERS K.J. and BINNS J. -

Cerebral phosphodiesterase and dopamine receptor.
J. Pharm. Pharmacol. 1973, 25, 912-913.

- 144 - NIELSEN W.O. and LYON M. -

Drinking behaviour and brain dopamine : Antagonism effect of two neuroleptique drugs (pimozide and spiramide) upon amphetamine - or apomorphine - induced hypodipsia.
Psychopharmacol. 1973, 33, 299-308.

- 145 - NIEMEGEREERS C.J.E. -

L'apomorphine et le pouvoir anti-émétique chez le Chien d'une série de substances synthétisées.
Thèse Dr Sci. Paris, 1960.

- 146 - NIEMEGEREERS C.J.E. -

The apomorphine antagonism test in dogs.
Pharmacology 1971, 6, 353-364.

- 147 - NYBACK H., SCHUBERT J., SEDVALL G. -

Effect of apomorphine and pimozide on synthesis and turnover of labelled catecholamines in mouse brain.
J. Pharm. Pharmacol. 1970, 22, 622-624.

- 148 - NYMARK M. -

Apomorphine provoked stereotypy in the dog.
Psychopharmacol. (Berl.) 1972, 26, 361-368.

- 149 - OBEK A. and KOKNEL O. -

The influence of hydergin on the apomorphine test.
Abstract VII Congres CIMP, Prague 1970, p. 326.

- 150 - OSUIDE G. and ADEJOH P.O. -

Effects of apomorphine and its interaction with other drugs in the domestic fowl.
Eur. J. Pharmacol. 1973, 23, 56-66.

- 151 - PAPESCHI R. and RANDRUP A. -

Catalepsy, sedation and hypothermia induced by alpha-Methyl Tyrosine in the Rat. An ideal tool for screening of drugs active on central catecholaminergic receptors.
Pharmakopsychiat. 1973, 6, 137-157.

- 152 - PEDERSEN V. -

Potentialiation of apomorphine effect (compulsive gnawing behaviour) in Mice.
Acta Pharmacol. Toxicol. 1967, 25, suppl. 4, 63-63.

- 153 - PEDERSEN V. -

Role of catecholamines in compulsive gnawing behaviour in Mice.
Br. J. Pharmac. 1968, 34, 219-220.

- 154 - PERSSON J. and WALDECK B. -

Is there an interaction between dopamine and noradrenaline containing neurons in the brain ?
Acta Physiol. Scand. 1970, 78, 142-144.

- 155 - PERSSON T. and WALDECK B. -

Further studies and the possible interaction between Dopamine and noradrenaline containing neurons in the brain.
Eur. J. Pharmacol. 1970, 11, 315.

- 156 - PIERRE R. et CAHN J. -

Sur l'action antiapomorphine des médicaments psychotropes.
C.R. Soc. Biol. (Paris) 1957, 151, 2078-2079.

- 157 - PINDER R.M., BUXTON D.A. and GREEN D.M. -

On the dopamine-like action of apomorphine.
J. Pharm. Pharmacol. 1971, 23, 995-996.

- 158 - POIGNANT J.C., LAUBIE M., TSOUCARIS-KUPFER D. et SCHMITT H. -

Action de divers réactifs pharmacologiques sur les mouvements stéréotypés produits chez le Rat par l'injection de 1-(2" pyrimidy)-4 pipéronyl pipérazine (piribédil).
C.R. Acad. Sci. 1972, 275, 715-717.

- 159 - PUECH A.J., CHERMAT R., MALATRAY J. et SIMON P. -

Etude critique d'une méthode de sélection rapide des neuroleptiques à action prolongée chez le rat.
Thérapie, 1973, 28, 753-763.

- 160 - PURI S.K. and LAL H. -

Effect of morphine, haloperidol, apomorphine and benztropine on dopamine turnover in rat corpus striatum: evidence showing morphine-induced reduction in CNS dopaminergic activity. Fed. Proc. 1973, abs. 3065.

- 161 - QUOCK R.M. and HORITA A. -

The possible role of multiple amine mechanisms in the hyperthermic response to apomorphine in rabbits. Fed. Proc. 1973, Abst. 201.

- 162 - QUOCK R.M. and HORITA A. -

The interaction of naloxone with apomorphine induced hyperthermia in Rabbits. Proc. West. Pharmacol. Soc. 1973, 16, 68-69.

- 163 - RANDRUP A. and MUNKVAD I. -

Behavioural stereotypies induced by pharmacological agents. Pharmakopsychiat. Neuro-Psychopharmak. 1968, 1, 18-26.

- 164 - ROOS B. -

Decrease in homovanillic acid as evidence for dopamine receptor stimulation by apomorphine in the neostriatum of the rat. J. Pharm. Pharmacol. 1969, 21, 263-264.

- 165 - ROTROSEN J., ANGRIST B.M., WALLACH M.B. and GERSHON S. -

Absence of serotonergic influence on apomorphine induced stereotypies. Eur. J. Pharmacol. 1972, 20, 133-135.

- 166 - ROTROSEN J., WALLACH M.B., ANGRIST B. and GERSHON S. -

Antagonism of apomorphine-induced stereotypy and emesis in dogs by thioridazine, haloperidol and pimozide. Psychopharmacol. (Berlin) 1972, 26, 185-194.

- 167 - RUBIN B., MALONE M.H., VAUGH M.H. and BURKE J.C. -

Bioassay of ranwolfia roots and alkaloids. J. Pharmacol. 1957, 120, 125-136.

- 168 - RUCKEBUSCH Y. et LAPLACE J.P. -

Modifications pharmacologiques du comportement alimentaire : prise de nourriture et rumination chez le Mouton. Psychopharmacol. (Berlin), 1968, 12, 104-114.

- 169 - St LAURENT J., LECLERC R.R., MITCHELL M.L., and MILIARESSIS T.E. -
Effects of apomorphine on self-stimulation.
Pharmac. Biochem. Behav. 1973, 1, 581-585.
- 170 - SASSIN J.F., TAUD S. and WEITZMAN E. -
Hyperkinesia and changes in behavior produced in normal Monkeys by L-DOPA.
Neurology, 1972, 22, 1122-1125.
- 171 - SAYERS A.C. and HANDLEY S.L. -
A study of the role of catecholamines in the response to various central stimulants.
Eur. J. Pharmacol. 1973, 23, 47-55.
- 172 - SCHEEL-KRUGER J. -
Central effects of anticholinergic drugs measured by the apomorphine gnawing test in Mice.
Acta Pharmacol. Toxicol. 1970, 28, 1-16.
- 173 - SCHELKUNOV E.L. -
Adrenergic effect of chronic administration of neuroleptics.
Nature (London), 1967, 214, 1210-1212.
- 174 - SCHELKUNOV E.L. -
Integrated effect of psychotropic drugs on the balance of cholino-, adreno and serotonergic process in the brain as a basis of their gross behavioral and therapeutic actions.
Activ. Nerv. sup. 1967, 9, 207.
- 175 - SCHELKUNOV E.L. -
Test of amphetamine and apomorphine stereotypies in differentiating anti depressants and neurolytics (en russe).
Bulletin de l'Institut de Recherche Psychoneurologiques de Léninegrad V.M. Batcherev 1968, 45, 24-45.
- 176 - SCHELKUNOV E.L. -
Les effets pharmacologiques de l'apomorphine chez la Souris : tests de différenciation entre les antidépresseurs anticholinergiques et les neuroleptiques (en russe).
Farmakol. Toksikol, 1968, 31, 559-563.
- 177 - SCHELKUNOV E.L. -
Adrenergic Effect of a Chronic Administration of Neuroleptics and

Antidepressants on a Model of Apomorphine-Induced Stereotypy.
Farmakol. Toksikol. 1971, 34, 522-526.

178 - SCHNEIDER C. -

Behavioural effects of some morphine antagonists and hallucinogens in the rat.

Nature (London) 1968, 220, 586-587.

179 - SCHOENFELD R. and URETSKY N. -

Altered response to apomorphine in 6-Hydroxydopamine-treated rats.

Eur. J. Pharmacol. 1972, 19, 115-118.

180 - SCHWAB R.S., AMADOR L.V. and LETTVIN J.Y. -

Apomorphine in Parkinson's disease.

Transactions of the Amer. Neur. Associat. (1951), 76, 251-253.

181 - SCHWAB R.S., ENGLAND A.C., POSKANZER D.C. and YOUNG R.R. -

Amantadine in the treatment of Parkinson's disease.

J. Amer. Med. Ass. 1969, 208, 1168-1170.

182 - SENAULT B. -

Syndrome d'agressivité intraspecificue induit par l'apomorphine chez le Rat.

J. Physiol. (Paris) 1968, 60 suppl 2, 543-544.

183 - SENAULT B. -

Comportement d'agressivité intraspécifique induit par l'apomorphine chez le Rat.

Psychopharmacol. (Berl.) 1970, 18, 281-287.

184 - SENAULT B. -

Effets de lésions du septum, de l'amygdale, du striatum, de la substantia nigra et de l'ablation des bulbes olfactifs sur le comportement d'agressivité intraspécifique induit par l'apomorphine chez le Rat.

Psychopharmacol. (Berlin) 1973, 28, 13-25.

185 - SIMON P. -

Contribution à l'étude chez l'animal de l'action psychotrope de la caféine.

Thèse de médecine Paris 1965.

- 186 - SIMON P. -
Etude préclinique des antidépresseurs.
Thérapie 1973, 28, 209-223.
- 187 - SIMON P. et BOISSIER J.R. -
Pharmacological study of morphine psychoanalytic effects in mice.
J. Pharmacol. (Paris) 1972, 4, 531-531.
- 188 - SIMON P. et CHERMAT R. -
Recherche d'une interaction avec les stéréotypies provoquées par l'amphétamine chez le Rat.
J. Pharmacol. (Paris), 1972, 3, 235-238.
- 189 - SIMON P., CHERMAT R., FOSSET M.T. et BOISSIER J.R. -
Inhibiteurs β adrénergiques et stéréotypies provoquées par l'amphétamine ou l'apomorphine chez le Rat.
Psychopharmacol. (Berl.) 1972, 23, 357-364.
- 190 - SIMON P., CHERMAT R., LAROUSSE C. et BOISSIER J.R. -
Action de la bulbo-capnine sur quelques tests de psychopharmacologie.
Thérapie 1970, 25, 939-949.
- 191 - SIMON P., CHERMAT R., PUECH A.J., GOUJET M.A. et BOISSIER J.R. -
Profil psychopharmacologique d'un α -sympathomimétique central, la xylazine, analgésique et tranquilisant en médecine vétérinaire.
Thérapie, 1973, 28, 735-751.
- 192 - SIMON P., MALATRAY J. and BOISSIER J.R. -
Antagonism by amantadine of prochlorperazine-induced catalepsy.
J. Pharm. Pharmac. 1970, 22, 546-547.
- 193 - SIMON P., SULTAN Z., CHERMAT R. et BOISSIER J.R. -
La cocaïne, une substance amphétaminique ? Un problème de psychopharmacologie expérimentale.
J. Pharmacol. (Paris) 1972, 5, 129-142.
- 194 - SLOTNICK B.M. and JARVIK M.E. -
Deficit in passive avoidance and fear conditioning in mice with septal lesion.
Science 1966, 154, 1207-1210.

- 195 - SRIMAC R.C. and DHAWAN B.N. -

An analysis of methylphenidate induced gnawing in guinea pigs.
Psychopharmacol. (Berl.) 1970, 18, 99-107.

- 196 - STRIAN F., MICHELER E. and BENKERT O. -

Tremor inhibition in Parkinson syndrome after apomorphine administration under L-DOPA and decarboxylase-inhibitor basic therapy.

Pharmacopsychiat. 1972, 5, 198-205.

- 197 - STRUPPLER A. und Von UEXKULL T. -

Untersuchungen über die wirkungsweise des Apomorphine auf den Parkinson tremor.

Zeit. Klin. Med. 1953, 152, 46-53.

- 198 - STULL R.E., JOBE P.C., GEIGER P.F. and FERGUSON G.G. -

Effects of dopamine receptor stimulation and blockade on Ro 4-1284-induced enhancement of electroshock seizure.

J. Pharm. Pharmacol. 1973, 25, 842-844.

- 199 - TAGLIAMONTE A., TAGLIAMONTE P., PEREZ-CRUET J., STERN S. and GESSA G.L. -

Effect of psychotropic drugs on tryptophan concentration in the rat brain.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 1971, 177, 475-480.

- 200 - TARSY D. and BALDESSARINI R. -

Pharmacologically induced behavioural supersensitivity to apomorphine.

Nature (Biol.) 1973, 245, 262-263.

- 201 - TEDESCHI D.H., FOWLER P.J., CROMLEY W.H., PAULS J.F., EBY R.Z. and FELLOWS E.J. -

Effects of centrally acting drugs on confinement motor activity.

J. Phar. Sci. 1964, 53, 1046-1049.

- 202 - TERADA C.W. and MASUR J. -

Amphetamine and apomorphine induced alteration of the behavior of rats submitted to a competitive situation in a straight runway.

Eur. J. Pharmacol. 1973, 24, 375-380.

- 203 - TESAROVA O. -

Sledovanie mechanizmov thymoleptickeho ulcinku farmak na modeli apomorfínovej depresie.

Activ. Nerv. Sup. 1968, 10, 287-288.

204 - TESAROVA O. -

Experimental Depression in People Caused by Apomorphine and Phenoharmane.
Pharmakopsychiat. Neuro-Psych. 1972, 5 13-19.

205 - TESAROVA O. and MOLCAN J. -

A contribution to the problem of experimental depression.
Activ. Nerv. Sup. (Praha) 1966, 8, 351-352.

206 - THER L. und SCHRAMM H. -

Apomorphine-synergismus (Zwangsnagen bei Mäusen) als Test zur Differenzierung psychotroper Substanzen.
Arch. Int. Pharmacodyn. 1962, 138, 302-310.

207 - THER L. und SCHRAMM H. -

Die Wirkung von apomorphin, ergotamin, reserpin und yohimbin auf den blendreflex des kaninszens.
Med. Exp. (Basel) 1964, 10, 1-9.

208 - THIEBOT M.H., SOUBRIE P., SIMON P. et BOISSIER J.R. -

Dissociation de deux composantes du comportement chez le Rat sous l'effet de psychotropes. Application à l'étude des anxiolytiques.
Psychopharmacol. (Berl.), 1973, 31, 77-90.

209 - THOMAS J. -

Hyperkinetic syndromes in the rat ; the mode of action of amphetamine and apomorphine.
Fed. Proc. 1970, 29, abst. 1488.

210 - TIMSIT J. -

Catalepsie provoquée par électrochoc chez la Souris. Analyse pharmacologique.
Thérapie 1969, 24, 595-608.

211 - UNGERSTEDT U. -

Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system.
Acta Physiol. Scand., 1971, suppl. 367, 69-93.

212 - UNGERSTEDT U., BUTCHER L.L., BUTCHER S.G., ANDEN N.E. and FUXE K. -

Direct Chemical stimulation of dopaminergic mechanisms in the neostriatum of the rat.
Brain Res. 1969, 14, 461-471.

213 - VAN ROSSUM J.M. -

Antagonism by neuroleptics of abnormal behavior induced by activation of brain dopamine receptors. In : The neuroleptics. pp. 65-67 (Eds D.P. Bobon, P.A.J. Janssen and J. Bobon) Basel : Karger 1970.

214 - VAN ROSSUM J.M., JANSSEN P.A.J., BOISSIER J.R., JULOU L., LOEW D.M., NIELSEN I.M., MUNKVAD I., RANDRUP A., STILLE G. and TEDESCHI D. -

Pharmacology. In : neuroleptics, pp. 23-32 (Eds D.P. Bobon, P.A.J. Janssen and J. Bobon), Basel : Karger, 1970.

215 - VEDERNIKOV Yu P. -

The influence of Single and Chronic morphin Administration on some Central Effects of Amphetamine and Apomorphine. Psychopharmacol. (Berlin) 1970, 17, 283-288.

216 - VERNIER V.G. and UNNA K.R. -

Some central nervous system effects of apomorphine. J. Pharmacol. 1951, 103, 365. C.

217 - VETULANI J. -

The action of neuroleptics in rats with altered catecholamine metabolism. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 1973, 25, 41-52.

218 - VIDAL -

Dictionnaire VIDAL - 1973. O.V.P. 11, rue Quentin-Bauchart, Paris VIII^e.

219 - VOTAVA Z., DYNTAROVA M. -

The effect of apomorphine on the EEG and behavior in rats. Activ. Nerv. Sup. 1968, 10, 303-304.

220 - VOTAVA Z. and DYNTAROVA H. -

Neuropharmacology of apomorphine. Act. Nerv. Sup. 1970, 12, 237.

221 - WALDECK B. -

Some effects of caffeine and aminophylline on the turnover of catecholamines in the brain. J. Pharm. Pharmac. 1971, 23, 824-830.

222 - WANG S.C. -

Perphenazin, a potent and effective antiemetic.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1958, 123, 306-310.

223 - WAUQUIER A. and NIEMEGEREERS C.J.E. -

Intracranial self-stimulation in rats as a function of various stimulus parameters.
III. Influence of apomorphine on medial forebrain bundle stimulation with monopolar electrodes.
Psychopharmacol. (Berl.) 1973, 30, 163-172.

224 - WEISSMAN A. -

Apomorphine stimulation of key pecking in a pigeon.
Arch. Int. Pharmacodyn. 1966, 160, 330-332.

225 - WEISSMAN A. -

Cliff jumping in rats after intraveinuous treatment with apomorphine.
Psychopharmacol. (Berl.) 1971, 21, 60-65.

226 - WEISSMAN A., KOE B.K., and TENEN S.S. -

Antiamphetamine effects following inhibition of tyrosine hydroxylase.
J. Pharmacol. exp. Ther. 1966, 151, 339-352.

227 - WHITE H.L., Mc KENZIE G.M. -

Methylation of apomorphine by catechol-O-methyl-transferase.
The Pharmacologist 1971, 13, abst. 673.

228 - WOODRUFF G.N. and WALKER R.G. -

The effect of dopamine and other compounds on the activity of neurones of *Helix Aspersa* ; Structure-activity relationship.
Int. J. Neuropharmacol. 1969, 8, 279-289.

229 - ZEEHUISEN H. -

Arch. Exp. Path. Pharmacol. 1895, 35, 181.
Cité par DHAWAN et SAXENA 1960.

TABLE DES MATIERES

APOMORPHINE ET PSYCHOPHARMACOLOGIE EXPERIMENTALE

	Pages
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>1 - METHODES ET RESULTATS</u>	3
<u>1.1. Généralités sur les méthodes utilisées</u>	3
1.1.1. Justification du choix des méthodes	3
1.1.2. Conditions générales d'expérience	3
1.1.3. Substances utilisées	5
<u>1.2. Observation clinique du comportement</u>	7
1.2.1. Rat	7
1.2.2. Souris	8
1.2.3. Cobaye	9
1.2.4. Hamster	9
1.2.5. Lapin	9
1.2.6. Poussin	10
<u>1.3. Tests de comportement chez le Rat</u>	11
1.3.1. Appréciation quantitative des mouve- ments stéréotypés	11
1.3.2. Epreuve de l'open field	20
1.3.3. Activité motrice	23
1.3.4. Test de l'escalier	24
1.3.5. Agressivité	26
<u>1.4. Tests de comportement chez la Souris</u>	27
1.4.1. Mouvements stéréotypés	27
1.4.2. Activité motrice	28
1.4.3. Test de la planche à trois	29
1.4.4. Test des quatre plaques	31
1.4.5. Action sur la température rectale	33
1.4.6. Recherche d'une toxicité particulière chez les souris groupées	33

1. 5. <u>Interaction avec divers réactifs pharmacologiques</u>	35
1. 5. 1. Réserpine	35
1. 5. 2. Oxotrémorine	39
1. 5. 3. Prochlorpérazine	41
1. 5. 4. Hypnotiques	42
1. 5. 5. Flurothyl	44
1. 5. 6. Morphine	46
1. 6. <u>Modifications par diverses substances des effets de l'apomorphine</u>	48
1. 6. 1. Mouvements stéréotypés chez le Rat	48
1. 6. 1. 1. Substances entraînant une potentialisation	48
1. 6. 1. 2. Substances entraînant un antagonisme	60
1. 6. 1. 3. Substances n'entraînant pas de modifications	63
1. 6. 2. Activité motrice chez le Rat	69
1. 6. 3. Agressivité chez le Rat	71
1. 6. 4. Activité motrice chez la Souris	71
2 - <u>PLACE DES RESULTATS OBTENUS PARMI LES DONNEES DE LA LITTERATURE</u>	75
2. 1. Comportements inhabituels	75
2. 1. 1. Mouvements stéréotypés	75
2. 1. 2. Redressements	79
2. 1. 3. "Cliff jumping"	79
2. 2. Activité motrice et comportements exploratoires	79
2. 3. Comportement d'agressivité	80
2. 4. Comportements de faim, de soif et activité sexuelle	81
2. 5. Vomissements	81
2. 6. Température rectale	82
2. 7. Antagonisme des réserpiniques	82
2. 8. Antagonisme de la catalepsie expérimentale	83
2. 9. Divers	83
3 - <u>DISCUSSION</u>	85
3. 1. <u>Problèmes nosographiques</u>	85

3.1.1. Arguments permettant de classer l'apomorphine parmi les :	
- Nooanaleptiques	85
- Thymoanaleptiques	85
- Psycholeptiques	85
- Psychodysleptiques	87
- Antiparkinsonien	87
- Stimulants dopaminergiques centraux	87
3.1.2. Effets centraux chez l'Homme	88
3.2. <u>Problèmes pharmacodynamiques</u>	89
3.2.1. L'apomorphine agit-elle par activation du système dopaminergique ?	89
3.2.2. Le système noradrénergique est-il impliqué dans les effets de l'apomorphine ?	91
3.2.3. Le système sérotoninergique est-il impliqué dans les effets de l'apomorphine ?	92
3.2.4. Arguments en faveur d'une stimulation directe des récepteurs dopaminergiques	93
3.2.5. Arguments en faveur d'une action indirecte	95
3.3. <u>Problèmes méthodologiques</u>	97
3.3.1. Nécessité de l'observation des animaux pour l'interprétation des tests automatisés	97
3.3.2. Choix des doses d'apomorphine pour des expériences d'autres disciplines	97
3.3.3. Utilisation de l'apomorphine comme réactif en psychopharmacologie	98
3.3.3.1. Quel effet de l'apomorphine retenir ?	98
3.3.3.2. Conditions pratiques pour l'étude des modifications des stéréotypies induites par l'apomorphine chez le Rat	100
4 - <u>CONCLUSIONS GENERALES</u>	101
- <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	I

Vu, le Président de thèse :
Professeur J.R. BOISSIER

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine Xavier-Bichat
Professeur J. BAUMANN

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET

